

Е.П.Попова, В.В.Лысковцев, Н.В.Каверина

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ I КЛАССА ЭТМОЗИНА И ЭТАЦИЗИНА В УСЛОВИЯХ АКТИВАЦИИ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ГУ НИИ фармакологии РАМН им. В.В.Закусова, Москва

В опытах на наркотизированных собаках изучены электрофизиологические эффекты препаратов I класса этмозина и этацизина, являющихся ω-аминоацильными производными фенотиазина, исследована их эффективность при ваготонической фибрилляции предсердий, индуцированной на фоне стимуляции n. vagus.

Ключевые слова: антиаритмические препараты, этмозин, этацизин, фибрилляция предсердий, блуждающий нерв, программированная электрокардиостимуляция, эффективный рефрактерный период

In the experiment on anesthetized dogs, the electrophysiological effects were studied of I-class antiarrhythmics, etmozin and ethacyzin, which are ω-amino acyl derivatives of phenothiazin, their effectiveness in vagotonic atrial fibrillation induced by vagus nerve stimulation was investigated.

Key words: antiarrhythmics, etmozin, ethacyzin, atrial fibrillation, vagus nerve, programmed cardiac stimulation, effective refractory period

Фибрилляция предсердий (ФП) вызывает особый интерес кардиологов, так как в отличие от многих других наджелудочковых аритмий, которые не опасны для жизни, ФП из-за свойственной ей склонности к тромбоэмболическим осложнениям, может быть причиной смерти пациентов.

Наиболее широко используемыми антиаритмическими препаратами для медикаментозной терапии ФП являются блокаторы Na-каналов (препараты IA класса - хинидин, прокаинамид, дизопирамид, препараты IC класса - пропафенон, этацизин, флекаинид) [3] и блокаторы калиевых каналов (препараты III класса - амиодарон, d,l-содалол, дофетилид, ибутилид). Среди антиаритмических препаратов I класса наиболее эффективными для купирования пароксизмальной ФП показали себя представители IC класса.

Установлено, что важную роль в возникновении и поддержании ФП играет повышенный тонус блуждающего нерва [8, 9]. Вызываемое стимуляцией вагуса укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий создает условия для развития re-entry [7, 13, 14]. В эксперименте установлено, что антиаритмические препараты, проявляющее холинолитическое действие и в результате этого угнетающие активируемый ацетилхолином калиевый ток ($I_{K,Ach}$), могут быть высоко эффективными при ФП [11, 15, 16].

Этацизин и этмозин синтезированы в НИИ фармакологии РАМН и являются ω-аминоацильными производными фенотиазина. Среди исследователей не существует определенного мнения о принадлежности этмозина к какому либо подклассу [1, 6, 10]. Он блокирует натриевые каналы в инактивированном состоянии подобно препаратам IB подкласса [6] и, кроме того, в больших дозах вызывает укорочение реполяризации желудочков. Этмозин эффективен при экстрасистолиях, пароксизмальной тахикардии. Более выраженное антиаритмическое действие он оказывает при желудочковых аритмиях. Он также оказывает умеренное противоишемическое, спазмолитическое, м-холинолитическое действие [12, 10].

Этацизин уменьшает максимально воспроизводимую частоту сокращений предсердий и желудочков, эф-

фективен на аконитиновой модели аритмий, а также значительно уменьшает число эктопических сокращений при экспериментальном инфаркте миокарда у собак [5]. Установлены противоишемические свойства этацизина, он способствует уменьшению зоны ишемии, а также увеличивает коронарный кровоток [2]. Электрофизиологические исследования показали, что этацизин блокирует не только быстрый входящий натриевый ток, но и медленный входящий кальциевый ток [5]. В клинике этацизин эффективен при наджелудочковых и желудочковых аритмиях.

Целью настоящего исследования явилось изучение электрофизиологических эффектов препаратов I класса этмозина и этацизина при ФП, вызванной электрической стимуляцией блуждающего нерва.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хирургические процедуры

Опыты проводили на наркотизированных беспородных собаках массой 6-11 кг (n=5). Животных интубировали и переводили на искусственное дыхание с помощью аппарата «Фаза» (Россия). Правую бедренную вену катетеризировали для введения препаратов. Правый блуждающий нерв выделяли и перерезали. Ниже места разреза в периферическую часть отрезка блуждающего нерва вводили игольчатый биполярный стимулирующий электрод с межэлектродным расстоянием 0,5 см. Стимуляцию блуждающего нерва проводили с помощью стимулятора ЭСЛ-2 (Россия). Для блокады β-адренорецепторов вводили пропранолол в дозе 0,25 мг/кг, в/в каждые 2 часа.

Протокол опытов

Все эксперименты начинали с определения зависимости замедления синусового ритма от частоты стимуляции вагуса. Стимуляцию проводили прямоугольными импульсами длительностью 2 мс, амплитуду подбирали от 1,0 до 2,0 В. Использовали частоты от 2 до 12 Гц. Строили зависимость изменения длины сердечного цикла от частоты стимуляции вагуса. Далее проводили стимуляцию предсердий прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс; амплитуду повышали до устойчивого от-

вета и увеличивали в 2 раза. ФП вызывали короткой стимуляцией (10 имп) правого ушка (10 Гц; 4 порога). В отсутствие стимуляции вагуса ФП не запускалась или продолжалась менее 30 сек.

Во время стимуляции блуждающего нерва продолжительность ФП увеличивалась с увеличением частоты стимуляции вагуса. Частоту стимуляции вагуса при которой ФП поддерживалась более 30 сек называли поддерживающей ФП частотой и использовали в дальнейшем для оценки противофибрилляторного действия изучаемого соединения. Перед определением пороговой частоты поддерживающей ФП проводили уточнение электрофизиологических параметров миокарда с помощью программной электрической стимуляцией (ПЭС). Протокол стимуляции описан ранее [4].

Электрофизиологическое исследование проводили на фоне пороговой частоты стимуляции вагуса и без нее. Определяли эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, интервал CL1:1, характеризующий точку Венкебаха и отражающий состояние предсердно-желудочкового проведения. Определяли также длину сердечного цикла (интервал PP), интервалы ЭКГ: PQ, QT и QTc (корригированный по частоте сокращений сердца), а также интервалы гисограммы PA, AH и HV. Вводили этмозин в дозах 1,0-2,0 мг/кг или этагизин в дозе 0,5 мг/кг и повторяли весь протокол исследования. Результаты вычисляли в % от фона и сравнивали с контрольными значениями с помощью парного критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия принимали при $p < 0,05$. Результаты оценки параметрических показателей представляли в виде $M \pm S$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этмозин проявил невысокую противофибрилляторную эффективность, он предотвратил ваготоническую фибрилляцию предсердий у 2 животных из 5 (40%).

В опытах на наркотизированных собаках этмозин вызывал увеличение интервала PQ и комплекса QRS, не изменял интервалы PP, QT и QTc (табл. 1). Интервалы гисограммы PA и HV, отражающие проведение по предсердиям и желудочкам, возросли, а интервал AH, характеризующий проведение по атриовентрикулярному (AB) узлу, достоверно не изменился. Этмозин не вызывал изменения интервала CL1:1 и не угнетал функцию синусо-

вого узла: время восстановления функции синусового (ВВФСУ) узла не изменилось. Этмозин не оказал влияния на эффективные рефрактерные периоды (ЭРП) предсердий, а также АВ узла и желудочков. С увеличением дозы возрастало влияние этмозина на реполяризацию желудочков. Интервал QT укорачивался на 5%.

На фоне стимуляции блуждающего нерва этмозин вызвал увеличение продолжительности интервалов PP, PQ и комплекса QRS (табл. 1). Интервалы QT и QTc не изменялись при введении этмозина в малых дозах, а при увеличении дозы укорачивались. Наблюдалось удлинение интервала HV и укорочение интервала PA. AH достоверно не изменялся. Также не изменялся интервал CL1:1. Возрастало ВВФСУ и его корригированное значение. ЭРП предсердий, АВ-узла и желудочков достоверно не изменялись.

Таким образом, этмозин на фоне стимуляции блуждающего нерва сохранял свое влияние на комплекс QRS и интервал HV. Влияние вагуса на частоту сердечных сокращений не устранялось этмозином, хотя угнетающее действие блуждающего нерва на АВ узел на фоне этмозина снижалось. Этмозин не устранял вызываемое вагусом ускорение проведения по предсердиям, но предотвращал укорочение ЭРП предсердий. Этмозин не устранял брадикардию, вызванную стимуляцией вагуса электрическим током возрастающей частоты (рис. 1).

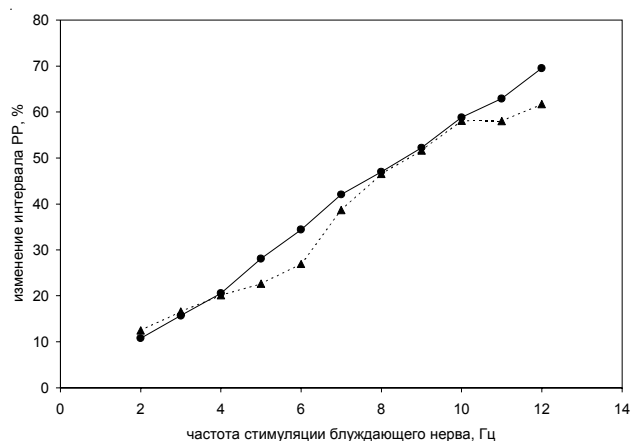


Рис. 1. Влияние этмозина на интервал PP на фоне стимуляции блуждающего нерва с различной частотой в опытах на наркотизированных собаках (n=5).

Таблица 1.

Влияние этмозина (1,0-2,0 мг/кг, в/в) на некоторые электрофизиологические показатели, интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса на фоне стимуляции блуждающего нерва (BC) в опытах на наркотизированных собаках (n=5).

	ВВФСУ, мс	PP, мс	QRS, мс	QT, мс	PA, мс	AH, мс	HV, мс	CL 1:1, имп/мин
Контроль	623±149	545±157	95±36	301±100	19±1,5	94±17	25±6	311±95
Этмозин 1мг/кг	618±128	541±140	108±40	292±75	21±1,6	96±19	28±6	302±71
Δ, %	-0,2±4	-0,4±5	14±3*	-1±6	9±2*	2±3	16±5*	-2±5
Этмозин 1мг/кг+BC	706±161	609±171	76±6	299±93	17±1,2	97±17	28±7	310±76
Δ, %	14±5*	12±5*	17±2,5*	-0,1±5,5	-12±4*	3,4±2,7	12±3,6*	0,7±4,9
Этмозин 2мг/кг	617±130	542±142	109±41	282±86	21±1,6	94±18	29±7	302±73
Δ, %	-0,4±4	15±6,5	16±2,3*	-6±2,3*	-12±6	0,2±3,7	17±6,5	-2±5
Этмозин 2мг/кг+BC	706±161	609±171	76±6	299±93	17±1,2	97±17	28±7	310±76
Δ, %	12±6	10±6	14±3*	-4±2,6*	-7±2*	3±3	12±4*	0,4±5

В следующей серии экспериментов были изучены электрофизиологические эффекты и противофибрилляторное действие этацизина. Было показано, что этацизин предупреждает ваготоническую фибрилляцию предсердий в 60% случаев.

Этацизин не вызывал достоверного изменения интервала PP и увеличивал интервалы PQ, QT и QTc. Комплекс QRS на фоне этацизина увеличивался на 19,9% (табл. 2). Этацизин вызывал увеличение интервалов гисограммы PA, AH и HV. Время восстановления функции синусового узла и интервал CL1:1 возрастали. На фоне этацизина ЭРП предсердий и желудочков возрастали (рис. 2).

В условиях активации парасимпатической нервной системы этацизин увеличивал интервал PP, интервал QT не изменялся. Следует отметить, что влияние этацизина на комплекс QRS в условиях активации вагуса сохранялось. Интервалы гисограммы PA, AH и HV увеличивались. Этацизин на фоне стимуляции вагуса вызывал удлинение интервала CL1:1. Время восстановления функции синусового узла возрастало. ЭРП предсердий возрастали в меньшей степени, чем в нормальных условиях, при этом достоверные данные удалось получить не на всех базовых частотах (рис. 2). ЭРП АВ узла и желудочков под влиянием этацизина в условиях активации вагуса возрастали.

Этацизин устранял влияние вагуса на частоту сердечных сокращений, однако, не полностью. Стимуляция вагуса вызывала замедление частоты сердечбиений на 21%, при введении этацизина и одновременной стимуляции блуждающего нерва наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений на 11,4% (рис. 3).

Этацизин - препарат IC класса антиаритмического действия, увеличивает длительность комплекса QRS, замедляет проведение по предсердиям и желудочкам, угнетает функцию синусового и атриовентрикулярного узлов, практически не изменяет частоту сердечных сокращений, увеличивает ЭРП предсердий и желудочков. Этацизин в условиях активации парасимпатической нервной системы вызывает замедление частоты сердечных сокращений, угнетение функции синусового узла, затруднение поведения по предсердиям и желудочкам, увеличение ЭРП предсердий, АВ узла и желудочков. Таким образом, этацизин устраняет влияние вагуса на предсердия, так как вместо укорочения эффективных рефрактерных периодов предсердий и интервала PA, которое наблюдается на фоне стимуляции блуждающего нерва, этацизин при одновременном раздражении вагуса замедляет проведение по предсердиям и увеличивает ЭРП пред-

Влияние этацизина (0,5 мг/кг, в/в) на некоторые электрофизиологические показатели, интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса на фоне стимуляции блуждающего нерва (BC) в опытах на наркотизированных собаках (n=5).

	ВВФСУ, мс	PP, мс	QRS, мс	QT, мс	PA, мс	AH, мс	HV, мс	CL1:1, имп/мин
Контроль	807±282	689±255	92±30	405±150	17±3	97±29	25±7	325±106
Этацизин	857±294	704±258	111±34	435±159	20±3	102±30	29±7	348±112
Δ, %	6±2*	2±3	20±5*	8±2*	21±4*	6±2*	16±4*	7±0,8*
Этацизин+BC	896±325	751±292	110±32	416±158	20±3	100±29	30±8	344±107
Δ, %	11±2*	11±2*	20±4*	3±3	18±5*	4±1,6*	18±4,5*	6±2*

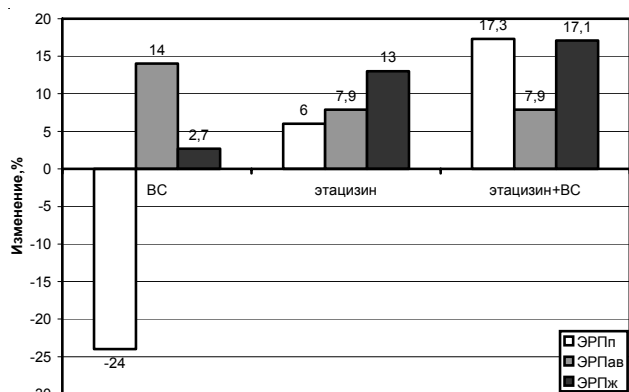


Рис. 2. Влияние этацизина на ЭРП предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков в опытах на наркотизированных собаках на фоне стимуляции блуждающего нерва (n=5).

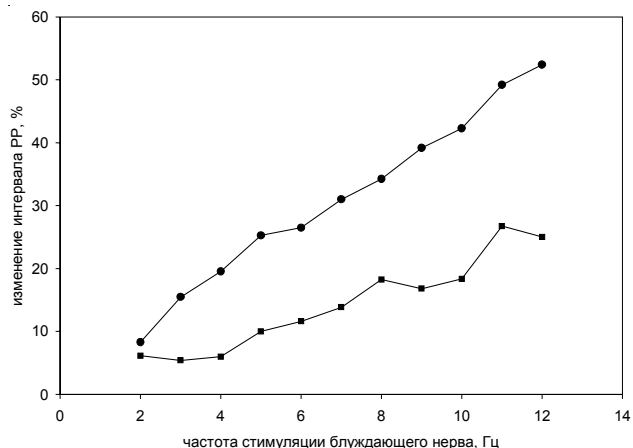


Рис. 3. Влияние этацизина на интервал PP на фоне стимуляции блуждающего нерва с различной частотой в опытах на наркотизированных собаках (n=5).

сердий. По-видимому, эта способность этацизина обусловлена его холинолитическими свойствами.

В исследованиях последних лет установлено, что многие антиаритмические препараты как I, так и III классов обладают антихолинергическим действием, то есть ингибируют активируемый ацетилхолином калиевый ток ($I_{K,Ach}$).

Эффективность препаратов I класса при ваготонической ФП, таких как новокаинамид и этацизин можно объяснить наличием выраженной холинолитической активности. Этацизин проявляет достаточно высокую эффективность при ваготонической ФП. Возможно, что наличие выраженных холинолитических свойств определяет этот эффект. Способность этацизина угнетать мед-

Таблица 2.

ленный входящий кальциевый ток также, по-видимому, вносит свой вклад в механизм его противофибрилляторного действия. Сочетание этих эффектов обеспечивают эффективность этацизина при ваготонической ФП.

Этмозин в отличие от этацизина, оказывающего угнетающее действие на кальциевые каналы и увеличивающего рефрактерность, не оказывает влияния на ЭРП предсердий. Этмозин не устраняет эффектов вагуса и не предотвращает ускорение проведения, вызываемое стимуляцией блуждающего нерва. С этим связана его невысокая противофибрилляторная эффективность. Этмозин проявляет умеренные холинолитические свойства, которые, по-видимому, являются недостаточными для устранения эффектов возбуждения блуждающего нерва.

ВЫВОДЫ

1. На фоне стимуляции блуждающего нерва этацизин сохраняет свои электрофизиологические эффекты, час-

точно устраняет вызываемую стимуляцией вагуса брадикардию, а также предотвращает наблюдаемое в этих условиях ускорение проведения по предсердиям и укорочение эффективных рефрактерных периодов предсердий. Эти свойства, по-видимому, обусловлены наличием у этацизина холинолитических свойств.

2. Этмозин на фоне стимуляции блуждающего нерва сохраняет свое влияние на проведение по желудочкам. Он не устраняет вызываемое стимуляцией вагуса ускорение проведения по предсердиям, но предотвращает укорочение эффективных рефрактерных периодов предсердий.

3. Этацизин оказался значительно эффективнее этмозина при ваготонической фибрилляции предсердий, что, по-видимому, связано с более выраженным его влиянием на эффективные рефрактерные периоды предсердий.

Поддержано РФФИ

ЛИТЕРАТУРА

1. Живодеров В.М., Захаров В.Н., Дошицин В.Л., Аксенова Т.Н., Андриюкова Е.И. и др. Антиаритмическая активность этмозина, кордарона и ритмодана при лечении больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, XXI, N9, 1981.
2. Каверина Н.В., Сенова З.П., Лысковцев В.В. Этацизин – фармакологические свойства и перспективы клинического применения. Кардиология, 1984 - Т.24 -№5 - С. 52-57.
3. Канорский С.Г., Скибицкий В.В. Сравнительная эффективность внутривенного введения пропafenона и прокаинамида у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий: рандомизированное плацебо-контролируемое слепое исследование. Кардиология, 1998, 9, 42-46.
4. Попова Е.П. Электрофизиологические эффекты и антиаритмическое действие нового антиаритмика кардиоцикла в сравнении с этацизином в условиях активации парасимпатической нервной системы. Вестник аритмологии, 2003, 33, 57-62.
5. Родионов А.П., Бердяев С.Ю., Шестакова Н.В. и др. Корреляция между антиаритмическим действием этацизина и фармакокинетическими параметрами на модели усвоения ритма сердцем. Кардиология, 1986, т.26, N4, с. 45-48.
6. Юрвичюс И.А., Розенштраух Л.В., Ундровинас А.И., Чихарев В.И., Юшманова А.В. Действие нового антиаритмического препарата этмозина на силу сокращения, трансмембранный потенциал действия и быстрый входящий натриевый ток предсердной мышцы лягушки. - Кардиология, 1978, N 9, с. 118-125.
7. Allessie MA., Lammers WJEP., Bonke FIM., Hollen J. Intra-atrial re-entry as a mechanism for atrial flutter induced by Ach and rapid pacing in the dog. Circulation, 1984, 70, 123-135.
8. Hohnloser SH., van de Loo A., Klingenhoben T. Atrial fibrillation and the autonomic nervous system. Z. Kardiol. 1994, 83, 5, 21-27.
9. Lok NS., Lau CP. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. PACE, 1998, 21, 386-395.
10. Morganroth J., Perelman AS., Dunkman WB. et al. Ethmozine: a new antiarrhythmic agent developed in the USSR. Efficacy and tolerance, Am Heart J., 1979, 98, 621-628.
11. Mori K., Hara J., Saito T., Masuda J., Naxaya H. "Anticholinergic effects of class III Antiarrhythmic drugs in guinea pig atrial cells. Different Molecular mechanisms". Circulation, 1995, 91, 2834-43.
12. Pratt CM., Yepsen SC., Taylor AA. et al. Ethmozine suppression of single and repetitive ventricular premature depolarization during therapy: Documentation of efficacy and long-term safety. Methods Enzymol., 1983, 106 (1), 85-91.
13. Rensma PL., Allessie MA., Lammers WJEP et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. Circ. Res. 1988, 62, 395-410.
14. Wang J., Bourne GW., Wang Z., Villemaire C., Talajic M., Nattel S. "Comparative mechanisms of antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation". Circulation, 1993, 88, 1030-40.
15. Watanabe Y., Hara Y., Tamagawa M., Nakaya H. Inhibitory effects of amiodaron the muscarinic acetylcholine receptor-operated potassium current in guinea pig atrial cells. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 279, 617-624.
16. Zaza A., Malfatto G., Schwartz PJ. Effects on atrial repolarization of the interaction between K⁺ channel blockers and muscarinic receptor stimulation. L. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, 27.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ I КЛАССА ЭТМОЗИНА И ЭТАЦИЗИНА В УСЛОВИЯХ АКТИВАЦИИ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Е.П.Попова, В.В.Лысковцев, Н.В.Каверина

С целью изучения электрофизиологических (ЭФ) эффектов препаратов I класса этмозина и этацизина при фибрилляции предсердий (ФП), вызванной на фоне электрической стимуляции блуждающего нерва проведены опыты на наркотизированных беспородных собаках массой 6-11 кг (n=5). Определяли зависимости замедления

синусового ритма от частоты стимуляции вагуса. ФП вызывали короткой стимуляцией правого ушка. Частоту стимуляции вагуса при которой ФП поддерживалась более 30 сек называли поддерживающей ФП частотой. ЭФ исследование проводили на фоне пороговой частоты стимуляции вагуса и без нее. Определяли эффективные рефрактерные периоды (ЭРП) предсердий и желудочков, интервал CL1:1, характеризующий точку Венкебаха. Определяли также длину сердечного цикла (интервал PP), интервалы ЭКГ (PQ, QT и QT_c), а также интервалы гисограммы (PA, AH и HV). Вводили этмозин в дозах 1,0-2,0 мг/кг или этацизин в дозе 0,5 мг/кг и повторяли весь протокол исследования. Результаты вычисляли в % от фона и сравнивали с контрольными значениями с помощью парного критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия принимали при $p < 0,05$. Результаты оценки параметрических показателей представляли в виде $M \pm S$.

Этмозин вызывал увеличение интервала PQ и комплекса QRS, не изменял интервалы PP, QT и QT_c, интервалы гисограммы PA и HV возросли, а интервал AH достоверно не изменился. Этмозин не вызывал изменения CL1:1 и не угнетал функцию синусового узла, не оказал влияния на ЭРП предсердий, а также атриовентрикулярного (AB) узла и желудочков. На фоне стимуляции блуждающего нерва этмозин сохранял свое влияние на комплекс QRS и интервал HV. Этацизин не вызывал достоверного изменения интервала PP и увеличивал интервалы PQ, QT и QT_c, ширина комплекса QRS увеличилась на 19,9%. Этацизин вызывал увеличение интервалов гисограммы PA, AH и HV, время восстановления функции синусового узла ЭРП предсердий и желудочков, интервал CL1:1 возрастали. Этацизин устранял влияние вагуса на частоту сердечных сокращений, однако, не полностью. Стимуляция вагуса вызывала замедление частоты сердцебиений на 21%, при введении этацизина и одновременной стимуляции блуждающего нерва наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений на 11,4%.

Таким образом на фоне стимуляции блуждающего нерва этацизин сохраняет свои ЭФ эффекты, частично устраняет вызываемую стимуляцией вагуса брадикардию, а также предотвращает наблюдаемое в этих условиях ускорение проведения по предсердиям и укорочение ЭРП предсердий. Этмозин на фоне стимуляции блуждающего нерва сохраняет свое влияние на проведение по желудочкам. Он не устраняет вызываемое стимуляцией вагуса ускорение проведения по предсердиям, но предотвращает укорочение ЭРП предсердий.

ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECTS AND ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF I-CLASS ANTIARRHYTHMICS, ETMOZIN AND ETHACYZIN, IN CONDITIONS OF ACTIVATION OF PARASYMPATHETIC AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

E.P. Popova, V.V. Lyskovtsev, N.V. Kaverina

To study electrophysiological properties of I-class antiarrhythmics, etmozin and ethacyzin, in atrial fibrillation caused by vagal electric stimulation, experiments on anesthetized mongrel dogs (body mass 6-11 kg, n=5) were performed. The correlation of the sinus rhythm deceleration with the vagal stimulation frequency was determined. The atrial fibrillation was caused by short stimulation of the right auricle. The frequency of vagal stimulation providing the atrial fibrillation longer than 30 sec was designated as the atrial fibrillation sustaining frequency. The electrophysiological study was made at the background of threshold frequency of vagal stimulation and without it. The effective refractory periods of atria and ventricles and the CL1:1 interval characterizing the Wenckebach's cycle length were determined. The heart cycle duration (PP-interval), the electrocardiographic PQ-, QT-, and QT_c-interval, and the Hisogram PA-, AH, and HV-intervals were also evaluated. Etmozin were administered in a dose of 1.0-2.0 kg/kg or ethacyzin in a dose of 0.5 mg/kg, then the study protocol was repeated. The data were calculated as percents of background levels and compared with control level with use of paired Student's criterion. The differences were considered as statistically significantly in the case of $p < 0.05$. The data of evaluation of parametric indices were presented as $M \pm S$.

Etmozin caused an enlargement of PQ-interval and QRS-complex without changes of PP-, QT-, and QT_c-intervals; the hisogram PA- and HV-intervals increased but AH-interval did not significantly changed. Etmozin did not change CL1:1 and not depressed the sinus node function, had no effect on the effective refractory period of atria as well as of atrio-ventricular node and ventricles. Etmozin retained his effect on QRS-complex and HV-interval at the background of vagal stimulation. Ethacyzin caused no significant changes of PP-interval and led to an increase in PQ-, QT, and QT_c-intervals, the QRS-complex enlarged by 19.9%. Ethacyzin increased the Hisogram PA-, AH, and HV-intervals, sinus node recovery time, effective refractory periods of atria and ventricles, CL1:1 interval. Ethacyzin incompletely eliminated the vagus effect on the heart rate. The vagal stimulation caused the deceleration of heart rate by 21%, in simultaneous vagal stimulation and administration of ethacyzin, the heart rate decreased only by 11.4%.

Thus, at the background of vagal stimulation, ethacyzin retains its electrophysiological effects, partially eliminated bradycardia caused by vagal stimulation as well as prevented the accelerated intra-atrial conduction and shortening of effective refractory period of atria observed under these conditions. Ethmozin retains its effect of intra-ventricular conduction at the background of vagal stimulation. It did not eliminate vagus-stimulation-induced acceleration of intraatrial conduction but prevents the shortening of effective refractory periods in atria.