

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА (КАРДИОЦИКЛИД, НИБЕНТАН, СОТАЛОЛ) И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ВЫЗВАННОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, Е. П. Попова¹

В опытах на наркотизированных собаках сравнивали электрофизиологические эффекты кардиоциклида, нибентана и соталола, а также их эффективность при фибрилляции предсердий. Фибрилляцию предсердий вызывали короткой стимуляцией правого ушка (10 имп) на фоне раздражения периферического отрезка правого блуждающего нерва (10 Гц, 4 порога). Электрофизиологические эффекты веществ изучали методом программной электрической стимуляции миокарда. Кардиоциклид вводили в дозах 2,5 – 5 мг/кг, нибентан — 0,25 мг/кг, соталол — 2,5 мг/кг. Кардиоциклид в 80 % случаев предотвращает “ваготоническую фибрилляцию предсердий”, на фоне стимуляции блуждающего нерва полностью сохраняет электрофизиологические свойства и присущее ему частотно-независимое действие. Нибентан на фоне стимуляции блуждающего нерва полностью сохраняет способность уменьшать частоту сердечных сокращений, удлинять реполяризацию желудочков и увеличивать эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков. Нибентан предупреждает и устраняет ваготоническую фибрилляцию предсердий в 80 – 90 % случаев. Соталол на фоне стимуляции блуждающего нерва увеличивает реполяризацию и эффективный рефрактерный период предсердий в большей степени, чем желудочков, уменьшает частоту сердечных сокращений, угнетает функцию синусного узла. Действие соталола отличается частотной зависимостью. Соталол предупреждает ваготоническую фибрилляцию предсердий в 60 % случаев.

Ключевые слова: “ваготоническая фибрилляция предсердий”, блуждающий нерв, антиаритмические препараты III класса, программная стимуляция миокарда

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) часто встречается в медицинской практике. Эта форма аритмии опасна в связи с развитием тромбоэмболии, а также способностью возвращаться после кардиоверсии или неудачно подобранного медикаментозного лечения [8]. Лечение ФП до сих пор остается сложной задачей, поэтому проводится активный поиск новых препаратов, эффективных при ФП. В течение последних лет для лечения ФП начали применять препараты III класса. Антиаритмическое и антифибрилляторное действие этих веществ объясняется их способностью удлинять реполяризацию желудочков, в результате чего увеличивается рефрактерность. В основе этого механизма лежит блокада выходящих калиевых токов, в большинстве случаев калиевого тока задержанного выпрямления. Особенно эффективными оказались препараты, действие которых не ослабевает при высокой частоте сердечного

ритма, то есть является частотно-независимым [2, 3]. В экспериментальных и клинических условиях установлено, что важную роль в развитии ФП играет активация парасимпатических влияний на сердце. [7]. Установлено, что возникающее при этом укорочение эффективных рефрактерных периодов (ЭРП) предсердий создает условия для развития re-entry [5]. Описанные факты явились основанием для разработки модели “ваготонической фибрилляции предсердий” [12]. Кроме того, в исследованиях последних лет было установлено, что действие некоторых препаратов III класса связано с их способностью блокировать калиевый ток, который активируется ацетилхолином благодаря возбуждению m^2 -холинорецепторов миокарда — лигандный $I_{K_{ACh}}$ ток [9 – 11, 13].

Задачей настоящего исследования явилось сравнительное изучение препаратов III класса — кардиоциклида, нибентана, соталола — при ФП, вызванной короткой стимуляцией правого предсердия на фоне стимуляции блуждающего нерва. Исследование включало изучение электрофизиологических свойств упомянутых препаратов и их способности предупреждать или

¹ Лаборатория фармакологии кровообращения (руководитель — проф. Н. В. Каверина) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Зукосова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

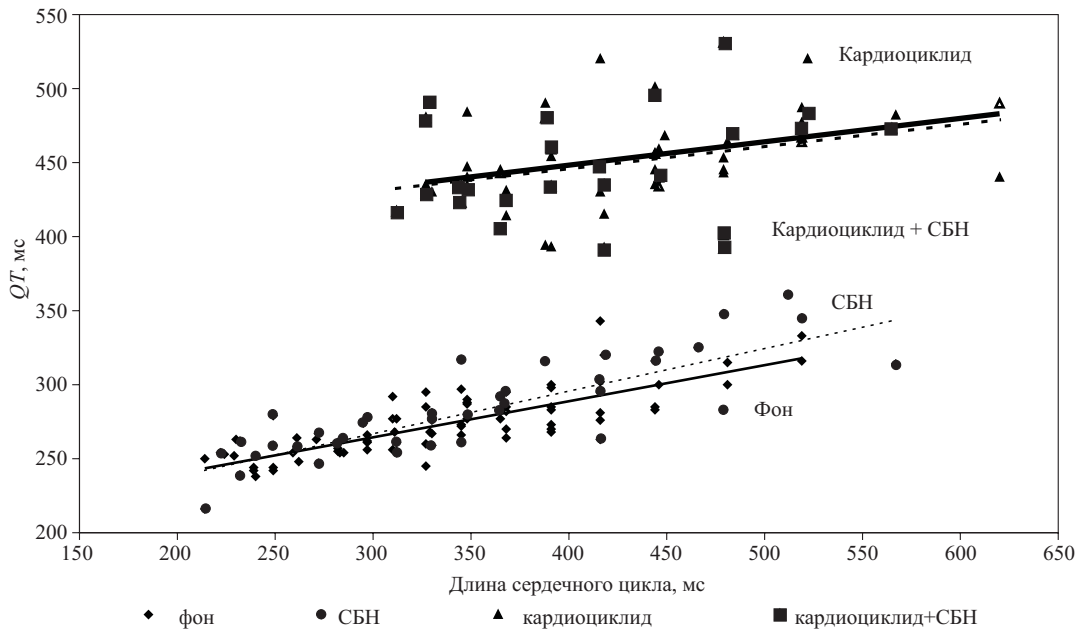


Рис. 1. Влияние кардиоциклида (5 мг/кг) на интервал QT на различных частотах навязанного ритма на фоне стимуляции блуждающего нерва (СБН) в опытах на наркотизированных собаках ($n = 5$).

Для анализа зависимостей использовали регрессионный анализ. Уравнение прямой представляли в виде $y = \alpha x + \beta$. Для характеристики тесноты связи вычисляли коэффициент корреляции (r^2).

Фон	Кардиоциклид (5 мг/кг)
$y = 0,24x + 191$	$y = 0,16x + 385$
$r^2 = 0,65$	$r^2 = 0,13$
$p < 0,05$	$p = 0,053$
На фоне СБН	
$y = 0,29x + 180$	$y = 0,15x + 385$
$r^2 = 0,69$	$r^2 = 0,13$
$p < 0,05$	$p = 0,052$

устранять ФП, вызванную стимуляцией блуждающего нерва. Исследование было начато с кардиоциклида — нового оригинального препарата, производного дициклогексиламида аминокислот, разработанного в НИИ фармакологии РАМН.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Хирургические процедуры.

Опыты проводили на беспородных собаках массой 14–19 кг ($n = 5$ для каждой серии), наркотизированных до стадии III^a. Животных интубировали и переводили на искусственную вентиляцию легких с помощью аппарата Фаза (Россия). Правую бедренную вену катетеризировали для введения препаратов. Правый блуждающий нерв выделяли и пересекали. 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 (Россия). Для блокады β -адренорецепторов вводили пропранолол (0,25 мг/кг в вену каждые 2 ч).

Все эксперименты начинали с определения зависимости замедления синусового ритма от частоты стиму-

ляции блуждающего нерва. Стимуляцию проводили прямоугольными импульсами длительностью 2 мс, амплитуду подбирали от 1 до 2 В. Использовали частоты от 2 до 12 Гц. Строили зависимость изменения интервалов PR, PQ, AH и HV от частоты стимуляции блуждающего нерва. Далее проводили стимуляцию предсердий прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс; амплитуду повышали до устойчивого ответа и увеличивали в 2 раза. Фибрилляцию предсердий вызывали короткой стимуляцией (10 имп) правого ушка (10 Гц; 4 порога). В отсутствие стимуляции вагуса фибрилляция “не запускалась” или продолжалась менее 30 сек. Во время стимуляции блуждающего нерва продолжительность фибрилляции предсердий увеличивалась с увеличением частоты стимуляции вагуса. Частоту, при которой фибрилляция предсердий поддерживалась более 30 с называли поддерживающей фибрилляцию частотой и использовали в дальнейшем для определения противофибрилляторного действия изучаемого соединения. Средняя пороговая частота, при которой поддерживалась фибрилляция предсердий, составляла 7 Гц. Фибрилляцией предсердий считали быстрый (500 уд. в минуту) нерегулярный предсердный ритм с различной морфологией предсер-

дных электрограмм. Перед определением пороговой частоты, поддерживающей фибрилляцию предсердий, проводили определение электрофизиологических параметров миокарда с помощью программной электрической стимуляции (ПЭС).

2. Протокол стимуляции.

1. Частая стимуляция предсердий сериями из 10 имп с постепенно возрастающей частотой (метод S1S1).

2. Стимуляция предсердий одиночными преждевременными импульсами с постоянной частотой базового ритма (метод S1S2). В качестве базового ритма использовали частоты, соответствующие длительности интервалов между стимулами 450, 350 и 300 мс.

3. Стимуляция желудочков одиночными преждевременными стимулами (метод S1S2) на фоне навязанного базового ритма.

Электрофизиологическое исследование проводили на фоне пороговой частоты стимуляции блуждающего нерва и без нее. Определяли длину сердечного цикла (интервал PP), интервалы ЭКГ: PQ, QT, а также интервалы гисограммы PA, AH и HV, комплекс QRS и время восстановления функции синусного узла, интервал CL1:1, характеризующий точку Венкебаха и отражающий предсердно-желудочковое проведение. Определяли также эффективные рефрактерные периоды предсердий, желудочков и AV-узла. Вводили исследуемые препараты: кардиоциклд в дозах 2,5–5,0 мг/кг, нибентан — 0,25 мг/кг и соталол — 2,5 мг/кг и повторяли весь протокол исследования. Результаты вычисляли в процентах от фона и сравнивали с контрольными значениями с помощью парного критерия Стьюдента. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$. Результаты параметрических показателей представляли в виде $M \pm S$. Для анализа зависимостей использовали регрессионный анализ. Уравнение прямой представляли в виде $y = \alpha x + \beta$. Для характеристики тесноты связи вычисляли коэффициент корреляции (r)².

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено четыре серии опытов. В первой проводили контрольное электрофизиологическое исследование на фоне стимуляции блуждающего нерва. Установлено, что интервал PP возрастает, то есть ЧСС замедляется, время восстановления функции синусного узла (ВВФСУ) и его скорректированное по частоте сердцебиений значение (КВВФСУ) возрастают. Интервал АН гисограммы возрастает, то есть замедляется проведение по AV-узлу. Интервал CL1:1, характеризующий точку Венкебаха, также возрастает. Увеличиваются интервалы PQ и АН, интервал PA уменьшается, то есть скорость проведения по предсердиям возрастает.

Во второй серии опытов исследовано влияние кардиоциклида на электрофизиологические эффекты, вызванные стимуляцией блуждающего нерва, а также его эффективность при ФП. Кардиоциклд замедляет ЧСС, вызывает увеличение интервала PQ, комплекс QRS не изменяется (таблица). Интервалы гисограммы АН и PA увеличиваются, значения ВВФСУ и КВВФСУ возрастают, интервал CL1:1 увеличивается. Наиболее значимым в действии кардиоциклида является удлинение интервала QT и QTc (таблица). Эти величины возрастают на 27 и 15,7% соответственно. Кардиоциклд ЭРП предсердий и желудочков (таблица), замедляет проведение по AV-узлу. Особенностью действия кардиоциклида является его способность увеличивать ЭРП предсердий и желудочков независимо от частоты навязанного ритма (рис. 1). Кардиоциклд в 80% случаев предотвращает развитие ФП, которую вызывали путем одновременной стимуляции периферического отрезка правого блуждающего нерва и электрического раздражения правого предсердия короткой пачкой импульсов высокой частоты.

При анализе эффекта кардиоциклида на фоне стимуляции блуждающего нерва с возрастающей частотой установлено, что увеличение интервала QT при введении кардиоциклида не зависит от частоты раз-

Влияние кардиоциклида (2,5 мг/кг), нибентана (0,25 мг/кг) и соталола (2,5 мг/кг) на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса и эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков на фоне стимуляции блуждающего нерва (СБН) в опытах на собаках (n = 5)

Серия опытов	ВВФСУ	PP	QRS	QT	QTc	PA	AH	CL1:1	ЭРП _{П350}	ЭРП _{Ж350}
Кардиоциклд; Δ, %	21,6 ± 4,1*	20,3 ± 6,4*	6,3 ± 5,2	26,9 ± 7,5*	15,7 ± 4*	12,2 ± 7,4	13,8 ± 2,7*	33 ± 9,9*	18 ± 4*	17 ± 9*
Кардиоциклд+ СБН; Δ, %	30,4 ± 4,6*	32,1 ± 7,4*	6,4 ± 4	44,7 ± 8,7*	25,9 ± 4,7*	1,9 ± 7,1	13 ± 3,1*	50,6 ± 9*	28 ± 2*	17 ± 6*
Нибентан; Δ, %	17 ± 4*	14 ± 3*	-0,2 ± 6,6	19 ± 5*	12 ± 3*	24 ± 7*	8,4 ± 3*	18 ± 6*	18 ± 7*	19 ± 7*
Нибентан+ СБН; Δ, %	22 ± 4*	19 ± 6*	-0,5 ± 8	22 ± 6*	12 ± 4*	29 ± 8*	6,7 ± 6,2	21 ± 6*	22 ± 3*	10 ± 5*
Соталол; Δ, %	34 ± 9*	32 ± 10*	3,9 ± 5,7	27 ± 7*	11 ± 3*	12 ± 2*	16 ± 3*	22 ± 7*	12 ± 4*	11 ± 5*
Соталол+СБН; Δ, %	37 ± 9*	37 ± 11*	4 ± 4,8	27 ± 7*	9 ± 3*	-5 ± 3	20 ± 6,5*	24 ± 7*	11 ± 2*	13 ± 2*

* — $p < 0,05$.

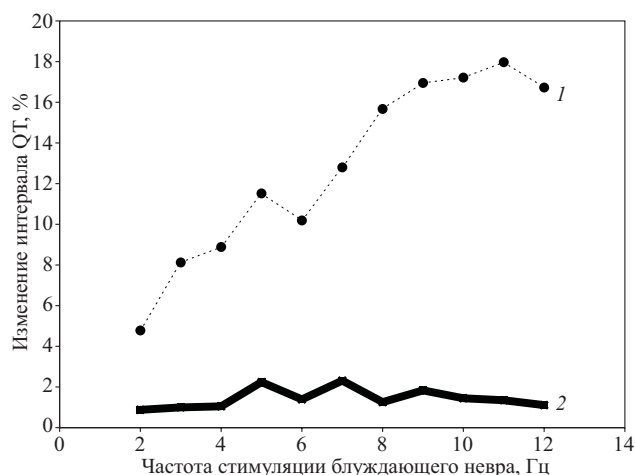


Рис. 2. Влияние кардиоциклида (5 мг/кг) на интервал QT при стимуляции блуждающего нерва различной частотой ($n = 5$).

1 — контроль, 2 — кардиоциклид.

дражения блуждающего нерва и остается постоянным (рис. 2).

Кардиоциклид в дозе 5 мг/кг полностью предотвращает брадикардию, вызванную стимуляцией блуждающего нерва (рис. 3).

В третьей серии опытов исследованы электрофизиологические свойства и эффективность нового оригинального препарата нибентана при ваготонической фибрилляции предсердий. В контрольном исследовании, проведенном на наркотизированных собаках с помощью программной электрической стимуляции, нибентан в дозе 0,25 мг/кг внутривенно проявляет следующие электрофизиологические свойства. Он увеличивает интервалы ЭКГ: PP, PQ, QT и QTc (таблица). Комплекс QRS не изменяется. Интервал гисограммы PA возрастает, а АН и HV достоверно не изменяется. Увеличивается интервал CL1:1. Наблюдается частотно-независимое увеличение ЭРП предсердий и AV-узла (рис. 4). ЭРП желудочков при низких частотах стимуляции возрастает в большей степени, чем при высоких. На фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан сохраняет свое влияние на интервалы ЭКГ. Интервалы PP, PQ, QT и QTc возрастают, комплекс QRS не изменяется, увеличивается интервал гисограммы PA, интервалы АН и HV не изменяются. На фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан сохраняет свое влияние на синусный и AV-узел. ВВФСУ и интервал CL1:1 возрастают. На фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан увеличивает ЭРП предсердий и AV-узла, а также сохраняет свое частотно-независимое действие на ЭРП предсердий (рис. 4). Нибентан в 80 % случаев и более устраняет брадикардию и фибрилляцию предсердий, вызванную стимуляцией блуждающего нерва. Таким образом, на фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан полностью сохраняет способность удлинять реполяризацию и увеличивать рефрактерность. Сохраняется также его частотно-не-

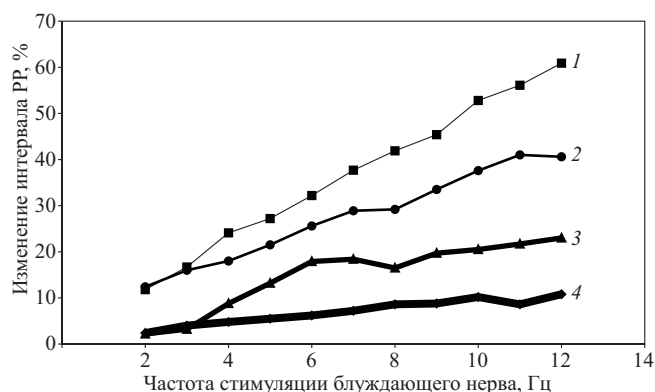


Рис. 3. Влияние кардиоциклида (5 мг/кг), нибентана (0,25 мг/кг) и соталола (2,5 мг/кг) на интервал PP при стимуляции блуждающего нерва различной частотой ($n = 5$).

1 — контроль, 2 — соталол, 3 — кардиоциклид, 4 — нибентан.

зависимое действие на ЭРП предсердий и AV-узел. Нибентан не влияет на проводящую систему Гисса-Пуркинью, устраняет брадикардию и замедление проведения по AV-узлу. Вызываемое им замедление проведения по предсердиям сохраняется на фоне стимуляции блуждающего нерва. Нибентан предотвращает и устраняет ваготоническую фибрилляцию предсердий.

В четвертой серии опытов исследованы электрофизиологические эффекты и противофибрилляторное действие препарата III класса соталола на фоне стимуляции блуждающего нерва. Были получены следующие результаты. Установлено, что соталол увеличивает интервалы ЭКГ PP и PQ, QT и QTc (корректированный по частоте сердечных сокращений), таблица. Соталол вызывает увеличение интервала QT на низких частотах навязанного ритма в большей степени, чем на высоких, то есть его влияние на реполяризацию было частотно-зависимым (рис. 5). Величина комплекса QRS не изменяется. Интервалы гисограммы PA, АН и HV удлиняются. Интервал CL1:1, характеризующий точку Венкебаха, также возрастает. Соталол значительно увеличивает ВВФСУ и его скорректированное по частоте сердцебиений значение (таблица). Он также увеличивает ЭРП предсердий (таблица). С увеличением частоты стимуляции действие соталола проявляется слабее, то есть препарат проявляет частотно-зависимое действие.

На фоне стимуляции блуждающего нерва соталол в большей степени, чем в контроле замедляет частоту сокращений сердца и проведение по AV-узлу, а также значительно угнетает функцию синусного узла. Вместе с тем в полном объеме сохраняется его влияние на реполяризацию. Ускорение проведения по предсердиям, вызываемое стимуляцией блуждающего нерва, соталол не устраняет. Укорочение ЭРП предсердий он полностью предотвращает. Возрастают также ЭРП желудочков и AV-узла.

Анализ зависимости электрофизиологических параметров сердца от частоты стимуляции блуждающего нерва и влияния соталола на эту зависимость показал, что соталол практически не устраняет брадикардию, развивающуюся в этих условиях, угнетение проведения по AV-узлу и ускорение проведения по предсердиям.

Соталол предотвращает развитие фибрилляции предсердий, вызванной стимуляцией блуждающего нерва в 60 % случаев.

В исследованиях ряда авторов установлено, что некоторые препараты III класса (амбосилд, E-4031, соталол, нибентан) могут блокировать калиевый ток ($I_{K_{Ach}}$), который активируется ацетилхолином через m^2 -холинорецепторы миокарда предсердия [4, 6, 10]. Механизм антиаритмического действия кардиоциклида связан с блокадой как быстро активируемого I_{K_T} так и медленно активируемого I_{K_S} компонентов калиевого тока задержанного выпрямления. Эти свойства, обуславливают независимость его действия от частоты сердечных сокращений и способствуют эффективности при опасных для жизни тахиаритмиях. Кроме того, с помощью радиолигандного метода установлено его высокое сродство к m^2 -рецепторам, расположенным в миокарда предсердия [1]. Поэтому можно полагать, что его эффективность при ваготонической фибрилляции предсердий связана с антихолинэргическими свойствами, благодаря которым не происходит

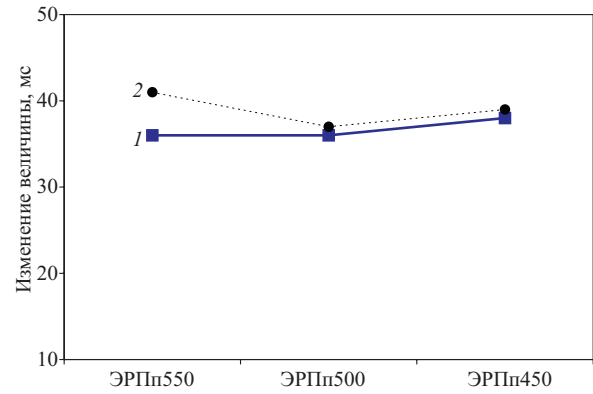


Рис. 4. Влияние нибентана (0,25 мг/кг) на эффективные рефрактерные периоды предсердий (ЭРП) на различных частотах навязанного ритма в условиях стимуляции блуждающего нерва (СБН), $n = 5$.

1 — нибентан, 2 — нибентан+СБН.

возбуждение m^2 -рецепторов миокарда ацетилхолином, что препятствует активации $I_{K_{Ach}}$ тока.

ВЫВОДЫ

1. В опытах на наркотизированных собаках антиаритмический препарат III класса кардиоциклид предупреждает фибрилляцию предсердий, вызванную стимуляцией блуждающего нерва, в 80 % случаев. В тех же условиях эксперимента кардиоциклид сохраня-

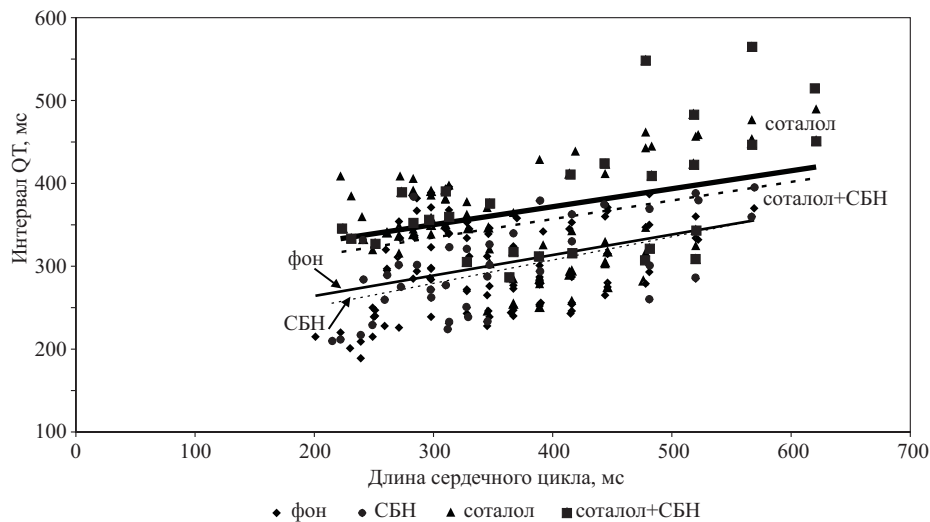


Рис. 5. Влияние соталола (2,5 мг/кг) на интервал QT на различных частотах навязанного ритма на фоне стимуляции блуждающего нерва (СБН) в опытах на наркотизированных собаках.

Для анализа зависимостей использовали регрессионный анализ. Уравнение прямой представляли в виде $y = \alpha x + \beta$. Для характеристики тесноты связи вычисляли коэффициент корреляции (r^2).

Фон	Соталол (2,5 мг/кг)
$y = 0,25x + 215$	$y = 0,22x + 285$
$r^2 = 0,13$	$r^2 = 0,13$
$p < 0,05$	$p < 0,05$
На фоне СБН	
$y = 0,28x + 195$	$y = 0,23x + 267$
$r^2 = 0,13$	$r^2 = 0,12$
$p < 0,05$	$p < 0,05$

ет свои электрофизиологические свойства и присущую ему частотную независимость. Он также увеличивает реполяризацию и эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, угнетает функцию синусного и АВ-узлов. Кардиоциклд предотвращает развитие брадикардии и ускорение проведения по предсердиям.

2. Нибентан в 80 – 90 % случаев предупреждает и устраняет ваготоническую фибрилляцию предсердий. На фоне стимуляции блуждающего нерва он сохраняет способность удлинять реполяризацию желудочков, увеличивать эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков. На фоне стимуляции блуждающего нерва нибентан увеличивает ЭРП предсердий и АВ-узла и сохраняет свои частотно-независимые свойства.

3. Соталол на фоне стимуляции блуждающего нерва увеличивает реполяризацию и эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков в большей степени при низких частотах навязанного ритма, уменьшает частоту сокращений сердца, угнетает функцию синусового узла. Соталол предотвращает ваготоническую фибрилляцию предсердий в 60% случаев.

Поддержано РФФИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, Е. П. Попова, Е. Г. Бруслова, *Вестн. аритмол.*, **30**, 62 – 67 (2002).
2. Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, С. Ф. Соколов, Е. П. Кишук, *Вестн. аритмол.*, **9**, 39 – 42 (1998).
3. Н. В. Каверина, В. В. Лысковцев, С. Ф. Соколов, Е. П. Попова, *Вестн. аритмол.*, **33**, 57 – 62 (2003).
4. В. В. Федоров, О. Ф. Шарифов, Л. В. Розенштраух и др., *Кардиология*, **3**, 45 – 56 (1999).
5. M. A. Allesie, W. J. E. P. Lammers, L. M. Bonke, and J. Holpen, *Circulation*, **70**, 123 – 135 (1984).
6. K. Yu. Bogdanov, T. M. Vinogradova, D. R. Eschenhugen Van Wagoner, and L. V. Rosenchtraukh, *J. Moll. Cell.*, **30**, A67, (1998).
7. P. Coumel, *Atrial fibrillation mechanisms*, New York, Raven Press (1992), 109 – 24.
8. W. M. Feirberg, J. L. Blackshear, A. Laupacis, et al., *Arch. Intern. Med.*, **155**, 469 – 73 (1995).
9. K. Mori, J. Hara, T. Saito, et al., *Circulation*, **91**, 2834 – 43 (1995).
10. S. Nattel, L. Lee, and D. St-Georges, *Cardiovascular Res.*, **37**, 627 – 35 (1998).
11. B. N. Singh, F. V. Mody, B. Lopes, and J. Sarmay, *Am. J. Cardiol.*, **84**, 161R – 73R (1999).
12. J. Wang, G. W. Bourne, Z. Wang, et al., *Circulation*, **88**, 1030 – 40 (1993).
13. A. Zaza, G. Malfatto, and P. J. Schwartz, *L. Pharmacol. Exp. Ther.*, **27**, 27 – 30 (1995).

Поступила 25.08.05

COMPARATIVE STUDY OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL PROPERTIES OF CLASS III MEDICINALS (CARDIOCYCLIDE, NIBENTAN, SOTALOL) AND EVALUATION OF THEIR EFFICACY IN ATRIAL FIBRILLATION PRODUCED BY AURICULAR AND VAGAL STIMULATION

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

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315, Russia

The electrophysiological properties of cardioyclide, nibentan and sotalol and their efficacy on a model of atrial fibrillation were compared in experiments in anaesthetized dogs. The electrophysiological parameters of drugs were investigated using the method of programmed electrical stimulation of myocardium on the background of excitation of the peripheral segment of the right vagus nerve with current pulses of increasing frequency. The atrial fibrillation was produced by short stimulation (10 pulses) of the right auriculum (10 Hz, 4 thresholds). Cardioyclide was injected in a dose of 2.5 – 5.0 mg/kg; nibentan, 0.25 mg/kg; and sotalol, 2.5 mg/kg. Cardioyclide was found to prevent vagotonic atrial fibrillation in 80% of cases; under vagal stimulation this drug maintained the electrophysiological attributes and exhibited the frequency-independent action inherent in this agent. Nibentan completely retained its ability to prolong the ventricular repolarization under vagal stimulation conditions, increased the effective atrial and ventricular refractory periods, and showed the ability to prevent and eliminate the vagotonic atrial fibrillation in 80 – 90% of cases. Under vagal stimulation, sotalol increased the repolarization and prolonged the effective refractory atrial and ventricular periods, reduced the heart rate, and suppressed the sinus node function. The action of sotalol was frequency-dependent. Sotalol was found to prevent the vagotonic atrial fibrillation in 60% of cases.