

УДК 616.12-008.3-085.22-036.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-176-184

Для цитирования: Сенаторова О.В., Храмова Е.Б., Кузнецов В.А., Сергейчик О.И. Клинико-метаболические эффекты применения аминифосфонатов у детей при нарушениях сердечного ритма. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 176–184

## Клинико-метаболические эффекты применения аминифосфонатов у детей при нарушениях сердечного ритма

Сенаторова О.В.<sup>1</sup>, Храмова Е.Б.<sup>2</sup>, Кузнецов В.А.<sup>1</sup>, Сергейчик О.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский кардиологический научный центр (ТКНЦ), филиал Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

<sup>2</sup> Тюменский государственный медицинский университет  
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

### РЕЗЮМЕ

Цель данного обзора – обобщение и анализ ряда работ, посвященных изучению клинических, метаболических эффектов применения аминифосфонатов, в частности димефосфона, обладающего антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. В статье рассматривается дифференцированное влияние димефосфона как на показатели функциональной активности клеточной мембраны, так и на особенности структуры мембран тромбоцитов как модели гладкомышечных клеток в комплексной терапии у детей с различными клиническими вариантами дисфункции синусового узла.

**Ключевые слова:** аминифосфонаты, димефосфон, нарушения ритма сердца, дисфункция синусового узла, дети.

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение нарушений ритма у детей продолжает оставаться серьезной проблемой [1, 2]. Такие нарушения сердечного ритма, как брадиаритмия, дисфункция синусового узла (ДСУ), синдром слабости синусового узла (СССУ), остаются наименее изученными у детей. Как правило, они протекают бессимптомно и в 40% случаев являются случайной находкой при проведении электрокардиографии (ЭКГ), что затрудняет их раннюю диагностику [3]. Исследования по поиску путей медикаментозной терапии подобной категории больных считаются наиболее перспективными, так как при высоких степенях поражения синусового узла единственным методом профилактики фатальных осложнений выступает имплантация

электрокардиостимулятора, что в детском возрасте является проблематичным и дискуссионным [2, 4].

Экспериментальные и клинические исследования второй половины XX в. биохимических маркеров мембранодеструктивных процессов показали, что эти процессы служат основой при нарушении функции клеток и, соответственно, играют огромную роль при формировании хронических патологических процессов [5, 6]. Результаты этих исследований послужили для поиска новых сведений о препаратах с антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, а также оценки их анти- или прооксидантных эффектов. Учитывая патофизиологический подход к терапии, в настоящее время используются лекарственные средства – антиоксиданты, непосредственно воздействующие на определенные звенья патогенеза заболеваний [7–10].

✉ Сенаторова Ольга Владимировна, e-mail: olga\_senatorova@mail.ru.

Изучение проблемы формирования нарушения ритма сердца с позиции клеточной патологии позволило установить, что основная роль принадлежит мембрано-дестабилизирующим процессам в кардиомиоцитах, имеющих много общего с гипоксическими дистрофическими повреждениями, что дает обоснование для включения в схему лечения заболевания антигипоксантов и антиоксидантов [1, 11–13].

В клинической практике широко используется димефосфон (диметилноксобутилфосфонилдиметилат) – монофосфоное соединение (С8 Р17 О4Р), синтезирован А.Н. Пудовиком в 1952 г. Способ производственного получения разработан А.Е. Арбузовым с соавт. (1974) и разрешен к лечебному применению у детей и взрослых в 1983 г. (рег. удостоверения № 83/654/2, 83/654/13 (лекарственная форма)). Лекарственная форма представлена в виде 15%-го раствора для приема внутрь со слабым запахом и горьким вкусом, хорошо растворимым в воде, гидролитически стойким [14–16].

При анализе различных исследований был установлен широкий спектр фармакологических эффектов димефосфона при применении в лечебно-профилактическом комплексе в дозе 10–100 мг на 1 кг массы тела в сутки (мг/кг/сут): энерготропный, антиоксидантный, антиишемический, вазоактивный, кардиотропный, нейротропный, антиацидотический, мембраностабилизирующий, антиатерогенный, вегетокорректирующий и кальций-хелатирующий [14, 15, 17–22]. Мембраностабилизирующее действие сопряжено с процессом оптимизации не только синтеза белка, но и синтеза фосфолипидов и других структурных компонентов мембран, что препятствует процессу дефосфорилирования мембранных белков и нормализации показателей арахидоновой, эйкозапентадиеновой жирных кислот и малонового диальдегида [5]. Энерготропный эффект продемонстрирован на экспериментальных моделях геморрагического и ишемического инсульта. У здоровых животных димефосфон увеличивал уровень аденозинтримонофосфата (АТФ) и соотношение с аденозинмонофосфатом (АТФ/АМФ), снижал содержание аденозинмонофосфата на уровне клеток при дефиците АТФ. Эти результаты исследования подтверждены у больных с патологией мозга. Мембраностабилизирующий эффект димефосфона показан у взрослых с патологией легких, в дозе 100 мг/кг/сут у детей раннего возраста, больных острой респираторной вирусной инфекцией с бронхообструктивным синдромом [23, 24].

## КОРРЕКЦИЯ КАЛЬЦИФИЦИРУЮЩЕГО МЕМБРАНОЛИЗА ПРОИЗВОДНЫМИ ФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В течение многих лет особое внимание уделялось поиску препаратов для коррекции кальцифицирующего мембранолиза, в том числе производным фосфоновой кислоты. Особенностью таких лекарственных средств является наличие прямой фосфор-углеводородной связи, а по химической структуре они сходны с естественными ортофосфатами организма [25]. Так, аминокислоты, в частности димефосфон, обладают хелатирующими свойствами по отношению к ионам кальция. Установлено, что препараты этой группы связываются с фосфолипидами клеточных мембран и компенсируют недостающие хелатирующие свойства мембраны. Этот феномен отмечен при кальциевом мембранолизе, который сочетался с гиперкальциемией и кальцификацией тканей [5].

Следует учесть, что среди патогенетических механизмов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается роль дегенеративных изменений и нарушения процессов физиологического апоптоза вследствие различных повреждающих факторов, что приводит к увеличению количества клеток, гибнущих в результате апоптоза [4, 26, 27]. К настоящему времени отмечено, что процесс апоптоза является одним из важных звеньев патогенеза возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Дефицит антиоксидантов в свою очередь тоже может служить пусковым механизмом апоптоза. Кальций – один из основных вторичных мессенджеров, участвующих в передаче сигнала в клетку для запуска в процессе апоптоза каскада жизненно важных процессов, и на первых этапах передачи сигналов, приводящих к апоптозу, играет ключевую роль благодаря повышению его внутриклеточной концентрации. Роль кальция заключается в связывании со специфическими участками в молекулах киназ или с кальцийсвязывающими белками (кальмодулин), активируя некоторые киназы. Имеются сведения о способности кальция напрямую активировать протеинкиназу С, которая задействована во внутриклеточном каскаде передачи апоптотического сигнала на ДНК [26, 28].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования различных групп мембраностабилизирующих препаратов свидетельствуют, что установлена важная роль в проявлении фармакологических эффектов у производных фосфоновой кислоты. Среди многих терапевтических

эффектов особенностью являются мембраностабилизирующее, антиоксидантное, вегетотропное и хелатирующее свойства по отношению к ионам кальция. Отсутствие мутагенных воздействий обосновывает его применение при сердечно-сосудистой патологии. Апробация димефосфона у взрослых, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, доказала его антиишемический, микроциркуляторный и вегетокорректирующий эффекты. В настоящее время достаточно изучены свойства димефосфона и его аналога – ксидифона (дифосфоное соединение, или бифосфонат) – в регуляции обмена кальция в организме и его успешного применения при остеопорозах у взрослых и детей [29–34]. Однако отмечались противоречивые сведения по их применению у взрослых, в том числе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, для лечения остеопороза. Так, по данным зарубежных авторов, проведено независимое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (мета-анализ) для определения влияния бифосфонатов на общее число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у взрослых с риском низкой костной массы. В результате данного исследования установлено, что бифосфонаты не оказывают благотворного или вредного воздействия на возникновение атеросклеротических сердечно-сосудистых событий, но некоторые из них могут незначительно увеличить риск фибрилляции предсердий. Следовательно, учитывая значительное снижение переломов при терапии бифосфонатами, коррекция в лечении остеопороза из-за риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не совсем оправдана [35].

## ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОФОСФОНАТОВ У ДЕТЕЙ

В детской кардиологии применению аминофосфонатов, в частности димефосфона, посвящены единичные исследования. Учитывая, что в основе патогенеза ДСУ лежат нарушения обменных процессов в кардиомиоцитах, обоснованно применение ряда препаратов с антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием [1, 13]. Так, Л.А. Балыкова, В.П. Балашова с соавт. провели сравнительную клинико-электрофизиологическую оценку эффективности димефосфона у 30 детей с синдромом слабости синусового узла с 2–3 вариантами заболевания. Димефосфон в дозе 100 мг/кг/сут принимали внутривенно в течение 14 сут в количестве трех курсов (через 3 и 6 мес)

дети, получавшие стандартную терапию (группа сравнения). В контрольную группу были включены дети, получавшие стандартную терапию в сочетании с эмоксипином.

По мнению авторов, клинико-инструментальное исследование в течение полугода у детей с 2–3 вариантами СССУ показало, что наиболее перспективным является использование димефосфона, который наряду с кардиотоническим эффектом доказал антиаритмический эффект. Так, при внутривенном введении димефосфона достоверно увеличивалась фракция выброса левого желудочка сердца, ударный объем, особенно у детей с исходно сниженной функциональной способностью миокарда с некоторым увеличением минутного объема крови и ударного индекса при тенденции к снижению общего сопротивления. Таким образом, улучшились базовые характеристики сердечного ритма и нивелировались клинические проявления заболевания, что надежно предупреждало возникновение сопутствующих эктопических аритмий [36].

В другом исследовании Л.А. Балыковой, В.П. Балашовой с соавт. при оценке гемодинамических эффектов у детей с нарушением ритма, получавших димефосфон в сочетании с лечебно-профилактическим комплексом, улучшалась сократительная способность миокарда и нивелировались кардиодепрессивные свойства традиционных антиаритмических средств, повышая безопасность их использования в педиатрии [37]. Таким образом, включение димефосфона в лечение детей с СССУ несомненно улучшает течение и прогноз этой болезни.

В исследовании В.П. Булатова димефосфон апробирован в дозе 50 мг/кг/сут с количеством приема три раза в сутки у 27 доношенных новорожденных с признаками гипоксически-ишемического поражения миокарда. После недельного курса применения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения тахикардии. Поскольку в патогенезе сердечной недостаточности немаловажен обмен натрия и воды, был оценен уровень натрия в крови, который снижался до нормальных значений по сравнению с группой детей, получавших традиционную терапию [14].

## ДЕЙСТВИЕ ДИМЕФОСФОНА НА МЕМБРАННОМ УРОВНЕ У ДЕТЕЙ С ДИСФУНКЦИЕЙ СИНУСОВОГО УЗЛА

Следует отметить, что в вышеуказанных исследованиях эффективность димефосфона оценивалась только по клинико-инструментальным показателям. Поскольку, по мнению исследова-

телей, при идиопатическом СССУ происходят медленно прогрессирующие дегенеративные поражения проводящей системы сердца, авторами было проведено исследование на мембранном уровне у детей с ДСУ в зависимости от клинического варианта (идиопатического и на фоне СВД) [38]. С учетом результатов клинического исследования состояния вегетативной нервной системы все наблюдаемые дети в зависимости от клинического варианта НРС были разделены на две группы: первая – дети с ДСУ идиопатической; вторая – дети с ДСУ на фоне синдрома вегетативной дисфункции. У всех детей с ДСУ на фоне СВД отмечались астено-вегетативные симптомы, а 50% детей с идиопатической ДСУ имели бессимптомное течение заболевания. В лечебно-профилактический комплекс детям с ДСУ был включен димефосфон в суточной дозе 30 мг/кг/сут в течение 1 мес. После проводимой терапии анализ результатов показал, что у всех детей основной группы отмечалось улучшение самочувствия за счет купирования или уменьшения клинических проявлений синдрома вегетативной дисфункции (в группе сравнения – 80% детей). Все дети хорошо перенесли лечение, побочных реакций и осложнений препарата не отмечалось. При этом по данным ЭКГ более выраженная положительная динамика за счет уменьшения дефицита частоты сердечных сокращений установлена в группе детей с ДСУ на фоне синдрома вегетативной дисфункции.

Учитывая значимость кальция в регуляции процессов перестройки основных структур тромбоцитов, был проведен анализ интрацеллюлярной кинетики ионов кальция с помощью тетрациклингидрохлоридного флуоресцентного зонда (ТГХ Ф3). На основе изучения трансмембранного транспорта ионов кальция у детей с ДСУ в зависимости от клинического варианта при включении в лечебный комплекс димефосфона установлено дифференцированное его влияние. Так, применение димефосфона у детей с идиопатической ДСУ, судя по динамике кинетики ТГХ Ф3, способствовало достоверному уменьшению времени достижения пика флуоресценции, что может свидетельствовать об улучшении функциональной активности мембран тромбоцитов.

Включение димефосфона в лечебно-профилактический комплекс у детей с ДСУ функционального генеза способствовало дифференцированному влиянию на структурные преобразования тромбоцитов в зависимости от клинического варианта: оптимизации свойств мембраны только у детей с ДСУ на фоне синдрома вегетатив-

ной дисфункции за счет снижения содержания общего холестерина и соотношения общего холестерина к общим фосфолипидам, тем самым улучшая ее микровязкость, что свидетельствует о положительном мембранотропном эффекте [12].

Таким образом, безопасность применения в детском возрасте димефосфона благодаря его малотоксичности делает целесообразным включение аминифосфонатов в комплексную терапию у детей при нарушениях сердечного ритма [1, 12, 14]. Следует отметить, что в инструкции по медицинскому применению димефосфона указан возраст – старше 12 лет. Но, учитывая проведенные клинические исследования по применению димефосфона у детей на относительно небольших группах, можно сделать вывод о безопасном его применении у детей раннего возраста и беременных [39, 40]. Это диктует необходимость проведения многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования оригинального отечественного препарата димефосфона для разработки рекомендаций по применению не только в детской кардиологии, но и педиатрии в целом.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балькова Л.А., Назарова И.С., Тишина А.Н. Лечение аритмий сердца у детей // *Практическая медицина*. 2011; 5 (53): 30–37.
2. Школьникова М.А., Абдулатипова И.В., Адрианов А.В., Анцупова Е.С., Болсуновский В.А., Васичкина Е.С., Гордеев О.А., Егоров Д.Ф., Ильдарова Р.А., Калинин Л.А., Кручия Т.К., Малкина Е.В., Миклашевич И.М., Носкова М.В., Полякова Е.Б., Сенчик К.Ю., Харлап М.С. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости. СПб.: Человек, 2012: 432.
3. Педиатрия: национальное руководство. В 2 т. ГЭОТАР-Медиа, М.: 2009: 228.
4. Полякова Е. Б., Школьникова М.А. Механизмы формирования, классификация, клиническое течение и прогноз «идиопатических» нарушений функции синусового узла в детском возрасте // *Вестник аритмологии*. 2008; 52: 5–13.
5. Вельтищев Ю.Е. Клеточные мембраны и патология детского возраста. Проблемы мембранной патологии в педиатрии. Сборник научных трудов. М., 1984: 180.

6. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980: 320.
7. Собакарь М.С., Ших Е.В. Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы // *Биомедицина*. 2010; 3: 10–21.
8. Максименко А.В. Кардиологические биофармацевтики в концепции направленного транспорта лекарств: практические результаты и исследовательские перспективы // *Acta naturae*. 2012; 4 (3): 76–86.
9. Шилов А., Абдуллаева А. Антиоксиданты в программе лечения полиморбидных больных с метаболическим синдромом // *Врач*. 2012; 7: 49–52.
10. Галенко-Ярошевский П.А., Гукасов В.М., Гацура В.В. Антиоксиданты в системе современной терапии сердечно-сосудистой патологии // *Медицина и высокие технологии*. 2014; 1: 6–20.
11. Филина Е.А., Длин В.В. Лекарственные средства, применяемые в детской кардиологии. В кн.: Царегородцев А.Д., Таболин В.А. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т. 5. Клиническая кардиология. М.: Медпрактика-М, 2004: 396.
12. Сорогин В.П., Сенаторова О.В., Лыкасов А.Г., Журавлева Т.Д. Влияние аминофосфонатов на структуру и функцию тромбоцитов у детей с дисфункцией синусового узла // *Медицинская наука и образование Урала*. 2011; 1: 152–154.
13. Сенаторова О.В., Храмова Е.Б. Механизм формирования дисфункции синусового узла у детей // *Лечение и профилактика*. 2016; 1: 35–38.
14. Булатов В.П. Применение ДИМЕФОСФОНА в педиатрии. // *Поликлиника*. 2009; 1: 129–131.
15. Юрьева Э.А., Семячкина С.В., Алиева Д.М., Алексеева Н.В., Яцкевич Е.Е., Маккаев Х.М., Длин В.В. Димефосфон – препарат широкого спектра действия при лечении заболеваний у детей // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006; 3 (1): 69–76.
16. Димефосфон. Регистр лекарственных средств России. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_4441.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4441.htm) [Дата обращения 12.12.2016].
17. Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М., Юрьева Э.А., Морозов С.Л. Дисметаболические нефропатии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 5: 36–44.
18. Хафизьянова Р.Х., Мерзахмедова М.К., Бурыкин И.М. Перспективы применения отечественного препарата димефосфон (диметилксобутилфосфонилдиметилат) для лечения женщин с климактерическим синдромом умеренной степени тяжести // *Фундаментальные исследования*. 2015; 1: 1955–1961.
19. Данилов В.И. ДИМЕФОСФОН. Применение в нейрохирургии и неврологии // *Поликлиника*. 2008; 2: 12–13.
20. Кузнецов М.Р., Вирганский А.О., Косых И.В., Юмин С.М., Куницын Н.В., Голосницкий П.Ю., Несходимов Л.А., Магнитский Л.А., Мнацаканян Г.Т., Фукалов А.С. Возможности метаболической терапии при атеросклерозе // *Неврологический журнал*. 2014; 4: 56–60.
21. Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Возможности лечения ишемического инсульта в неврологическом стационаре // *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 49: 32–38.
22. Фролова Н.Ю. Бурякина А.В., Мельникова Т.И. Нейропротекторы в педиатрической практике // *Ремедиум*. 2015; сентябрь: 54–60.
23. Царегородцев А.Д., Николаев А.М. Терапевтическая эффективность димефосфона у детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1994; 39 (6): 34–36.
24. Визель А.А., Визель А.О., Щукина Л.И. Диметилксобутилфосфонилдиметилат (Димефосфон): применение в пульмонологии и фтизиатрии // *Пульмонология и аллергология*. 2013; 3: 41–44.
25. Визель А.О., Гараев Р.С. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора: димефосфон. Казань: Печать–Сервис–XXI век, 2011: 189.
26. Бершова Т.В., Гасанов А.Г., Монаенкова С.В., Баканов М.И., Басаргина Е.Н., Иванов А.П. Возможные механизмы и патофизиологическая значимость апоптоза в патогенезе хронической сердечной недостаточности у детей и подростков // *Педиатрия*. 2010; 89 (3): 21–27.
27. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction // *Eur. J. of Heart Failure*. 2009; 11 (1): 20–27. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn003.
28. Орлова Е.В., Костанян И.А., Панов В.П. Роль регуляторных белков апоптоза в клеточном Ca<sup>2+</sup>-гомеостазе // *Химико-фармацевтический журнал*. 2005; 12: 3–8.
29. Ершова А.К. О применении препарата «Ксидифон» при нарушении кальциевого обмена // *Русский медицинский журнал*. 2010; 18 (14): 884–886.
30. Djokanovic N., Klieger-Grossmann C., Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? // *J. Obstet Gynaecol. Can.* 2008; 30 (12): 1146–1148.
31. Russell R.G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology // *Pediatrics*. 2007; 119: 150–162.
32. Dwan K., Phillipi C.A., Steiner R.D., Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 19.
33. Осипова Л.А., Шелехова Т.В., Богословская С.И., Никифорова Н.Е. Оптимизация фармакотерапии остеопении у детей с хроническим пиелонефритом // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6 (1): 43–45.
34. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Современные аспекты остеопороза у детей // *Практическая медицина*. 2015; 92 (7): 15–21.
35. Dae Hyun Kim, James R. Rogers, Lisa A. Fulchino, Caroline A. Kim, Daniel H. Solomon, Seoyoung C. Kim.

- Bisphosphonates and Risk of Cardiovascular. Events: A Meta-Analysis // *PLoS One*. 2015; Apr 17;10 (4). DOI:10.1371/journal.pone.0122646.
36. Балыкова Л.А., Балашов В.П., Школьникова М.А., Ке-маева Н.Н. Эффективность димефосфона при нарушении ритма сердца у детей [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1174291&s=111400060> [Дата обращения 06.03.2017].
37. Балыкова Л.А., Балашов В.П., Маркелова И.А., Аль-мяшева М.И. Препараты метаболического типа действия в лечении аритмий сердца. Саранск: Референт, 2007: 134.
38. Сенаторова О.В., Храмова Е.Б., Сорогин В.П., Лы-касов А.Г., Рычков А.Ю. Клинико-патогенетические особенности дисфункции синусового узла у детей при различных клинических вариантах // *Вестник аритмологии*. 2013; 73: 25–29.
39. Сватко Л.Г., Цибулькина В.Н., Студенцова И.А., Рафаи-лов В.В. Диагностические критерии и оценка эффективности применения димефосфона в лечении секреторного среднего отита у детей // *Актуальные проблемы отори-ноларингологии. Сборник трудов*. М, 1997: 132–136.
40. Хафизьянова Р.Х., Бородин Ю.И. Фармакотерапия хронической плацентарной недостаточности // *Казан-ский медицинский журнал*. 2003; 6: 443–446.

Поступила в редакцию 18.01.2017  
Утверждена к печати 30.06.2017

**Сенаторова Ольга Владимировна**, канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ТКНЦ, филиал Томского НИМЦ РАН, г. Тюмень.

**Храмова Елена Борисовна**, д-р мед. наук, зав. кафедрой детских болезней, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень.

**Кузнецов Вадим Анатольевич**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ТКНЦ, филиала Томского НИМЦ РАН, г. Тюмень.

**Сергейчик Оксана Ивановна**, канд. техн. наук, науч. сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики, научный отдел инструментальных методов исследования, ТКНЦ, филиал Томского НИМЦ РАН, г. Тюмень.

(✉) Сенаторова Ольга Владимировна, e-mail: [olga\\_senatorova@mail.ru](mailto:olga_senatorova@mail.ru).

УДК 616.12-008.3-085.22-036.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-176–184

For citation: Senatorova O.V., Khramova E.B., Kuznetsov V.A., Sergeychik O.I. Clinical and metabolic effects of aminophosphonate therapy in children with heart rhythm disturbances. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 176–184

## Clinical and metabolic effects of aminophosphonate therapy in children with heart rhythm disturbances

Senatorova O.V.<sup>1</sup>, Khramova E.B.<sup>2</sup>, Kuznetsov V.A.<sup>1</sup>, Sergeychik O.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

111, Melnikayte Str., 625026, Tyumen, Russian Federation

<sup>2</sup> Tyumen State Medical University

4, Odesskaya Str., 625023, Tyumen, Russian Federation

### ABSTRACT

The aim of the survey is to summarize and assess a number of studies that examined the clinical and metabolic effects of aminophosphonates, particularly dimephosphon, which possess antioxidant and membrane-stabilizing effects. This paper presents a differential effect of dimephosphon on cell membrane functional activity as well as on structural features of platelet membrane as a model of smooth muscle cell in combined therapy in children with different clinical varieties of sick sinus syndrome.

**Key words:** aminophosphonates, dimephosphon, heart rhythm disturbances, sick sinus syndrome, children.

## REFERENCES

- Balykova L.A., Nazarova I.S., Tishina A.N. Lechenie aritmij serdca u detej [Treatment of cardiac arrhythmias in children] // *Prakticheskaya medicina – Practical medicine*. 2011; 5 (53): 30–37 (in Russian).
- Shkolnikova M.A., Abdulatipova I.V., Adrianov A.V., Antsupova E.S., Bolsunovskiy V.A., Vasichkina E.S., Gordeev O.L., Egorov D.F., Ildarova R.A., Kalinin L.A., Kruchia T.K., Malkina E.V., Miklashevich I.M., Noskova M.V., Poliakova E.B., Senchik K.Yu., Harlap M.S. Diagnostika i lecheniye narushenij ritma i provodimosti [Diagnostics and treatment of cardiac rhythm and conduction disturbances] // SPb.: Chelovek Publ., 2012: 432 (in Russian).
- Pediatriya: natsionalnoye rukovodstvo. V 2 t. [Pediatrics: national guidelines]. In 2 vol. // M.: GEOTAR-Media Publ., 2009: 228 (in Russian).
- Poliakova E.B., Shkolnikova M.A. Mehanizmy formirovaniya, klassifikatsiya, klinicheskoye techeniye i prognoz «idiopaticeskikh» narusheniy funktsii sinusovogo uzla v detskom vozraste [Formation mechanisms, classification, the clinical course and prognosis of “idiopathic” sinus node dysfunction in children] // *Vestnik aritmologii – Journal of arrhythmology*. 2008. 52: 5–13 (in Russian).
- Veltishchev Yu. E. Kletochnye membrany I patologiya detskogo vozrasta. Problemy membrannoy patologii v pediatrii. Sbornik nauchnykh trudov. [Cell membranes and child age pathology. Membrane pathology in paediatrics. Studies collection] // M., 1984: 180 (in Russian).
- Vladimirov Yu. A., Dobretsov G. E. Fluorestsentnye zondy v issledovanii biologicheskikh membrane [Fluorescent probes in the study of cell membranes] // M.: Nauka Publ., 1980: 320 (in Russian).
- Sobakar M.S., Shix E.V. Antioksidantnaya terapiya i metabolicheskie podxody k lecheniyu zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy [Cardiological biopharmaceuticals in the conception of drug targeting delivery: practical results and research perspectives] // *Biomedicina – Biomedicine*. 2010; 1 (3): 10–21 (in Russian).
- Maksimenko A.V. Kardiologicheskiye biopharmatsevtiki v kontseptsii napravlennoy transporta lekarstv: prakticheskiye rezultaty i issledovatel'skiye perspektivy [Cardiac biopharmaceuticals in the concept of targeted transport of drugs: practical results and research prospects] // *Acta naturae – Acta Naturae*. 2012; 4 (3): 76–86 (in Russian).
- Shilov A., Abdullaeva A. Antioksidanty v programme lecheniya polimorbidnyh bolnyh s metabolicheskim sindromom [Antioxydants in treatment of multimorbid patients with metabolic syndrome] // *Vrach – Doctor*. 2012; 7: 49–52 (in Russian).
- Galenko-Yaroshevskiy P.A., Gukasov V.M., Gatsura V.V. Antioksidanty v sisteme sovremennoy terapii serdechno-sosudistoj patologii [Antioxydants in the modern treatment of cardiovascular disease] // *Medicina i vysokiye tehnologii – Journal Medicine and High Technology*. 2014; 1: 6–20 (in Russian).
- Philina E.A., Dlin V.V. Lekarstvennyye sredstva, primenyaemye v denskoy kardiologii. In book: Tsaregorodtsev A.D., Tabolin V.A. Rukovodstvo po farmakoterapii v pediatrii I detskoj hirurgii. T. 5. Klinicheskaya kardiologiya [Pharmakotherapy in paediatrics and paediatric surgery. Vol. 5. Clinical cardiology]. M.: Medpraktika-M Publ., 2004: 396 (in Russian).
- Sorogin V.P., Senatorova O.V., Lykasov A.G., Zhuravleva T.D. Vliyanie aminofosfonatov na strukturu i funktsiyu trombocitov u detey s disfunkciey sinusovogo uzla [Influence of aminophosphonates on platelet structure and function in children with sinus node dysfunction] // *Medicinskaya nauka i obrazovaniye Urala – Ural Education and Medical Science*. 2011; 1: 152–154 (in Russian).
- Senatorova O.V., Khranova E.B., Sorogin V.P., Lykasov A.G., Rychkov A.Yu. Kliniko-patogeneticheskiye osobennosti disfunktsii sinusovogo uzla u detey pri razlichnykh klinicheskikh variantah [Clinical and pathogenic peculiar features of different clinical types of sinus node dysfunction in pediatric patients] // *Vestnik aritmologii – Journal of Arrhythmology*. 2013; 73: 25–29 (in Russian).
- Bulatov V.P. Primenenie dimefosfona v pediatrii [Using Dimephosphon drug in pediatric] // *Poliklinika – Polyclinic*. 2009; 1: 129–131 (in Russian).
- Yurieva E.A., Semiachkina S.V., Alieva D.M., Alekseeva N.V., Yatskevich E.E., Makkaev H.M., Dlin V.V. Dimefosfon – preparat shirokogo spektra deystviya pri lechenii zabolevaniy u detey [Dimephosphon as a broad-spectrum agent for treatment diseases in children] // *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii – Bulletin of Pediatric Pharmacology and Nutriciology*. 2006; 3 (1): 69–76 (in Russian).
- Dimefosfon. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. (Elektronnyy resurs) [Dimephosphon. Register of pharmaceuticals in Russia] // Rezhim dostupa: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_4441.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4441.htm) (Data obrashcheniya 12.12.2016). (Electronic source). Access mode: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_4441.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4441.htm) (Accessed date 12.12.2016) (in Russian).
- Dlin V.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M., Yurieva E.A., Morozov S.L. Dismetabolicheskiye nefropatii u detei [Dysmetabolic nephropathy in children] // *Rossiiskiy vestnik perinatologii I pediatrii – Russian Newspaper of Perinatology and Paediatrics*. 2012; 5: 36–44 (in Russian).
- Hafizyanova R.H., Merzahmedova M.K., Burykin I.M. Perspektivy primeneniya otechestvennogo preparata dimefosfon (dimetiloksobutilfosfonildimetilat) dlya lecheniya zhenschin s klimaktericheskim sindromom umerennoy stepeni tiazhesti [Dimephosphon (dimethylxobuthylphosphonilmethylate) is promising drug for treatment of women with moderate climacteric syndrome] // *Fundamentalniye issledovaniya – Fundamental Research*. 2015; 1: 1955–1961 (in Russian).

19. Danilov V.I. DIMEPHOSPHON. Primeneniye v neyrohirurgii i nevrologii [DIMEPHOSPHON. Using in neurology & neurosurgery] // *Poliklinika – Polyclinic*. 2008; 2: 12–13 (in Russian).
20. Kuznetsov M.R., Virgansky A.O., Kosykh I.V., Yumin S.M., Kunitsyn N.V., Golosnitskiy P.Yu., Neshodimov L.A., Magnitskiy L.A., Mnatsakanyan G.T., Fukalov A.S. Vozmozhnosti metabolicheskoy terapii pri ateroskleroze [The possibility of metabolic treatment in atherosclerosis] // *Neurologicheskii zhurnal – Neurology Journal*. 2014; 4: 56–60. DOI:10.18821/1560-9545-2014-19-4-56-60 (in Russian).
21. Poluektov M.G., Tsenteradze S.L. Vozmozhnosti lecheniya ishemicheskogo insulta v nevrologicheskom stacionare [Ischemic Stroke Treatment in Neurological Unit] // *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective Pharmacotherapy*. 2014; 49: 32–38 (in Russian).
22. Frolova N.Yu., Buryakina A.V., Melnikova T.I. Neuroprotektory v pediatricheskoy praktike [Neuroprotectors in pediatric practice] // *Remedium – Remedium*. 2015; September: 54–60. DOI:10.21518/1561-5936-2015-9-54-60 (in Russian).
23. Tsaregorodtsev A.D., Nikolaev A.M. Terapevticheskaya effektivnost dimefosfona u detey rannego vozrasta [Therapeutic effect of dimephosphon in early-aged children] // *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 1994; 39 (6): 34–36 (in Russian).
24. Vizel A.A., Vizel A.O., Shchukina L.I. Dimetiloksobutilfosfonildimetilat (Dimefosfon): primeneniye v pulmonologii i phtiziatrii [Dimethyloxobutylphosphonyldimethylat (Dimefosfon): using in pulmonology and phthisiology] // *Pulmonologiya i allergologiya – Pulmonology and Allergology*. 2013; 3: 41–44 (in Russian).
25. Vizel A.O., Garaev R.S. Novyi aspekt farmakologicheskogo podkhoda k soedineniyam fosfora.: dimefosfon [A new aspect of pharmacological approach to phosphorus compounds: dimephosphone] / Kazan: Pechat–Servis–XXI vek Publ., 2011: 189 (in Russian).
26. Bershova T.V., Gasanov A.G., Monaenkova S.V., Bakanov M.I., Basargina E.N., Ivanov A.P. Vozmozhnye mekhanizm i patofiziologicheskaya znachimost apoptosa v patogeneze chronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u detei i podrostkov [Possible mechanisms and pathophysiologic value of apoptosis in pathogenesis of congestive heart failure in children and teenagers] // *Pediatriya – Paediatrics*. 2010; 89 (3): 21–27 (in Russian).
27. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction // *Eur. J. of Heart Failure*. 2009; 11 (1): 20–27. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn003.
28. Orlova E.V., Kostanyan I.A., Panov V.P. Rol regulyatornykh belkov apoptoza v kletochnom  $Ca^{2+}$  gomeostaze [Regulatory proteins of apoptosis in the cell  $Ca^{2+}$  homeostasis] // *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal – Chemistry and pharmaceutical journal*. 2005; 12: 3–8 (in Russian).
29. Ershova A.K. O primeneni preparata Xidiphon pri narushenii kaltsievogo obmena [About the use of xydiphone in calcium metabolism disorders] // *Russkiy medicinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*. 2010; 18 (14): 884–886 (in Russian).
30. Djokanovic N., Klieger-Grossmann C., Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? // *J Obstet Gynaecol Can*. 2008; 30 (12): 1146–1148.
31. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology // *Pediatrics*. 2007; 119: 150–162.
32. Dwan K., Phillipi C.A., Steiner R.D., Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016; 19.
33. Osipova L.A., Shelehova T.V., Bogoslovskaya S.I., Nikiforova N.E. Optimizatsiya farmakoterapii osteopenii u detey s hronicheskim pielonefritom [Optimization of pharmacotherapy of osteopenia in children with chronic pyelonephritis] // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010; 6 (1): 43–45 (in Russian).
34. Maltsev S.V., Mansurova G. S. Sovremennyye aspekty osteoporozu u detey [Modern aspects of osteoporosis in children] // *Prakticheskaya meditsina – Practical medicine*. 2015; 92 (7): 15–21 (in Russian).
35. Dae Hyun Kim, James R. Rogers, Lisa A. Fulchino, Caroline A. Kim, Daniel H. Solomon, Seoyoung C. Kim. Bisphosphonates and Risk of Cardiovascular. Events: A Meta-Analysis // *PLoS One*. 2015; Apr 17; 10 (4). DOI:10.1371/journal.pone.0122646.
36. Balykova L.A., Balashov V.P., Shkolnikova M.A., Kemaeva N.N. Effektivnost dimefosfona pri narusheniyakh ritma sertsu u detey [Elektronnyi resurs] (Efficiency of dimiphosphon in children’s heart rhythm disturbance [Electronic resource]. Rezhym dostupa: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1174291&s=111400060> [Data obrashcheniya 06.03.2017] - Access mode: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1174291&s=111400060> [Application date 06.03.2017].
37. Balykova L.A., Balashov V.P., Markelova I.A., Almyasheva M.I. Preparaty metabolicheskogo tipa deystviya v lechenii aritmiy serdtsa [Metabolic agents in therapy of cardiac arrhythmias]. Saransk: Referent Publ., 2007: 134 (in Russian).
38. Senatorova O.V., Khramova E.B. Mekhanizm formirovaniya disfunkcii sinusovogo uzla u detey [The mechanisms of formation of sinus node dysfunction in children] // *Lechenie i profilaktika – Treatment and Prevention*. 2016; 1: 35–38 (in Russian).
39. Svatko L.G., Tsibulkina V.N., Studentsova I.A., Rafailov V.V. Diagnosticheskie kriterii i ocenka effektivnosti primeneniya dimefosfona v lechenii sekretornogo srednego otita u detey [Diagnostic criteria and effectiveness evaluation of dimephosphon in treatment of secretory otitis media in children]. Aktualniye problemy

otorinolaringologii. Sbornik trudov [Actual problems of otorhinolaryngology. Collection of scientific works]. М., 1997: 136 (in Russian).

40. Hafizyanova R.H., Borodin Ju.I. Farmakoterapiya hron-

icheskoj placentarnoy nedostatochnosti [Pharmacotherapy of chronic placental insufficiency] // *Kazanskiy medicinskiy zhurnal – Kazan Medical Journal*. 2003; 6: 443–446 (in Russian).

Received January 18.2017

Accepted June 30.2017

**Senatorova Olga V.**, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Center, branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation.

**Khramova Elena B.**, DM, Head of the Department of Children Diseases, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation.

**Kuznetsov Vadim A.**, DM, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of Tyumen Cardiology Center, branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation.

**Sergeychik Oksana I.**, PhD, Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Center, branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation.

(✉) **Senatorova Olga V.**, e-mail: olga\_senatorova@mail.ru.