

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИМЕФОСФОНА ПРИ СИНДРОМЕ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА У ДЕТЕЙ

*Л.А. Балыкова, И.А. Маркелова, В.П. Балашов, А.А. Котляров*

*Кафедра педиатрии (зав. — проф. Л.А. Балыкова) Мордовского государственного университета, г. Саранск*

Вопросы медикаментозной коррекции синдрома слабости синусового узла (СССУ) являются одними из наиболее актуальных в кардиофармакологии и педиатрии. С учетом многофакторного механизма развития СССУ в детском возрасте сотрудники НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ предложили комплексный подход к терапии заболевания в зависимости от степени воздействия каждого из компонентов на определенное звено патогенеза синдрома [6, 7]. Общепринятая на сегодня схема терапии СССУ, основными компонентами которой являются ноотропные, сосудистые, метаболические, рассасывающие средства и антиоксиданты (витамины A, E, C, цитохром, ксиодифон), позволяет добиться терапевтических результатов у 60—80% больных [8], но недостаточно эффективна в отношении некоторых клинических вариантов и важных патогенетических звеньев заболевания. Поскольку в основе формирования СССУ лежат нарушения нейрогенной регуляции сердечного ритма, прогрессирующие дегенеративно-гипоксические изменения в кардиомиоцитах и чрезмерная активация свободнорадикальных реакций [6], теоретически оправдано включение в схему лечения димефосфона как препарата, сочетающего, по данным

сотрудников кафедр фармакологии КГМУ и Мордовского госуниверситета, высокую церебропротекторную активность с наличием антиоксидантных, противовоспалительных, вегетотропных и противоаритмических свойств [1—4, 9]. В связи с этим целью работы являлась сравнительная оценка эффективности димефосфона в комплексной терапии СССУ у детей.

Под наблюдением находился 121 ребенок (60 мальчиков и 61 девочка) с I—III клинико-электрокардиографическими вариантами заболевания в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст —  $11,3 \pm 2,7$  года). Сформированы 3 группы больных, рандомизированных по полу-возрастным и электрокардиографическим данным. Пациенты I-й группы получали стандартный комплекс лечения по рекомендациям Федерального детского научно-практического центра диагностики и лечения нарушений сердечного ритма, который при I варианте СССУ включал глютаминовую кислоту, настойку элеутерококка и рибоксин, при II варианте — пирацетам, рибоксин и солкосерил, при III варианте — пирацетам (фенибутил) в сочетании с глютаминовой кислотой, рибоксином и солкосерилом в возрастных дозах. Рибоксин всем детям вводили внутривенно капельно, солкосерил — внутримышечно, а остальные препараты — внутрь.

Больные 2-й группы получали цитохром с (0,5 мг/кг/сут, внутривенно капельно быстро на изотоническом растворе хлорида натрия), а пациенты 3-й группы — димефосфон (50—100 мг/кг/сут, внутривенно капельно медленно на изотоническом растворе хлорида натрия). Детям с I вариантом заболевания препараты назначали в виде

Таблица 1

### Влияние различных вариантов фармакотерапии на динамику показателей пульсометрии при I варианте СССУ

Вид терапии	Число детей	ЧСС днем		ЧСС ночью		ЧСС min		ЧСС max	
		до лечения	после лечения						
Схема	15	88±10	98±6*	68±12	68±9	53±7	60±8	155±12	157±10
Цитохром с	15	87±7	97±6*	68±13	67±9	54±13	60±8	145±11	152±12
Димефосфон	15	80±5	89±6*	60±7	67±6*	48±4	56±6*	143±13	157±9*

\* Отличия от соответствующих исходных значений ( $P < 0,05$ ). То же в табл. 2, 3.

монотерапии, а при II и III вариантах СССУ – в комплексе с традиционными средствами.

По окончании двухнедельного лечения всех детей переводили на стандартную схему, на фоне которой пациентам 2 и 3-й групп с интервалом в 3 месяца проводили повторные курсы цитохрома с и димефосфона. Эффективность терапии оценивали на 14-й день и спустя полгода после начала лечения по результатам холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ на аппаратно-компьютерном комплексе «Кардиотехника-4000», при этом использовали комплекс критериев, включавший динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС), длительности асистолии и числа эпизодов несинусового ритма в различные временные периоды [8]. Дополнительно оценивали изменение циркадного индекса (ЦИ) в процессе терапии [5]. Статистическую обработку полученных данных производили с помощью критерия  $\chi^2$  и t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Фоновое ХМ ЭКГ у пациентов с I клинико-электрокардиографическим вариантом СССУ (табл. 1) позволило выявить синусовую брадикардию, сочетающуюся у всех детей с периодами миграции водителя ритма ( $100 \pm 26$  в час) и у большинства – с эпизодами синоатриальной (СА) блокады ( $48 \pm 13$  в час). При этом среднесуточная ЧСС составила  $72 \pm 11$  в 1 мин, а минимальная –  $51 \pm 8$  в 1 мин. Длительность асистолии у детей этой группы не превышала 1500 мс. Исходная величина ЦИ в целом по группе не выходила за пределы нормальных значений, но у части больных данный показатель был увеличен, что может быть связано с повышением чувствительности сердечного ритма к симпатическим влияниям.

Как следует из данных табл. 1, использование стандартной схемы и цитохро-

ма с привело к достоверному увеличению среднедневной ЧСС в целом по группам и не оказывало статистически значимого влияния на другие регистрируемые показатели. Однако индивидуальный анализ мониторограмм к концу курса лечения позволил выявить развитие терапевтического эффекта (положительного, удовлетворительного и условно положительного) у 86% детей, леченных по стандартной схеме, и у 100% детей, получавших цитохром с. В данном случае лечебный эффект был обусловлен в основном стабилизацией, а не улучшением ЭКГ-картины.

Качественно иные результаты были получены в группе больных, леченных димефосфоном. На фоне последнего отмечалось заметное повышение представленности синусового ритма в общем объеме кардиоциклов за счет уменьшения числа эпизодов миграции водителя ритма, СА-блокады и экстрасистолии ( $P < 0,05$ ) и полного исчезновения наджелудочкового замещающего ритма. Длительность пауз ритма после применения димефосфона уменьшилась на 30% ( $P < 0,05$ ). Также наблюдались нормализация ЦИ, улучшение самочувствия и исчезновение синкопальных состояний. Терапевтический эффект зарегистрирован у всех детей, при этом у 14 (93%) из 15 наблюдалось не только клиническое, но и электрокардиографическое улучшение (положительный и удовлетворительный эффекты).

Таблица 2

**Влияние различных вариантов фармакотерапии на динамику показателей пульсометрии при II варианте СССУ**

Вид терапии	Число детей	ЧСС днем		ЧСС ночью		ЧСС min		ЧСС max	
		до лечения	после лечения						
Схема	15	81±8	89±5*	65±11	67±6	50±6	52±7	148±8	153±13
Цитохром с	15	79±8	88±9*	64±12	65±9	50±9	50±8	149±17	155±16
Димефосфон	16	75±5	87±7*	59±8	66±9	47±3	53±4*	138±9	153±10*

II вариант заболевания характеризовался более значительным нарушением функции основного водителя ритма. Среднедневная ЧСС составила в этой группе  $63 \pm 43$  уд. в 1 мин (табл. 2). В ночное время брадикардия была более выражена, и минимальные значения ЧСС достигали  $41 \pm 6$  уд. в 1 мин. Эпизоды миграции, СА-блокады и наджелудочковых замещающих ритмов регистрировались у всех пациентов с частотой  $67 \pm 14$ ,  $133 \pm 28$  и  $27 \pm 9$  в час соответственно и сопровождались возникновением пауз ритма длительностью  $1698 \pm 103$  мс. Более чем у 50% детей была нарушена функция атриовентрикулярного узла. ЦИ при данном варианте СССУ имел некоторую тенденцию к снижению, а у 50% пациентов (с органическим поражением сердца, синкопальными состояниями в анамнезе, ишемическими изменениями на ЭКГ) отмечался ригидный циркадный профиль (ЦИ < 1,22).

У детей данной группы применение стандартной схемы и дополнительное введение цитохрома с, как и при I варианте СССУ, привело к увеличению ЧСС в дневное время суток ( $P < 0,05$ ) и не оказало существенного влияния на динамику ЧСС в другие временные периоды, длительность асистолии и величину ЦИ. Однако индивидуальный комплексный анализ эффективности фармакотерапии показал, что стандартная схема позволила добиться терапевтического эффекта у 73% больных (у оставшихся 27% пациентов наблюдалось определенное клиническое улучшение, но стабилизации ЭКГ-проявлений синдрома не произошло), а дополнительное использование цитохрома с привело к

достижению лечебного эффекта у 87% детей.

Назначение димефосфона сопровождалось развитием 100% лечебного эффекта, причем клиническое и электрокардиографическое улучшение наблюдалось у 82% больных. Димефосфон способствовал заметному (в 7–9 раз) сокращению числа эпизодов миграции водителя ритма, СА-блокады и наджелудочкового замещающего ритма, достоверному увеличению ЧСС во все периоды суток и сокращению пауз ритма до верхней границы возрастной нормы. Одновременно происходила нормализация ЦИ, существенно улучшалось самочувствие и исчезали синкопальные состояния.

Фоновое мониторирование ЭКГ у пациентов с синдромом тахи- и брадикардии выявило значительную представленность гетеротопного ритма, что выражалось наджелудочковым ускоренным ритмом и тахикардией в суточном объеме кардиоциклов, за счет чего среднесуточная ЧСС составила в среднем  $88 \pm 14$  уд. в 1 мин (табл. 3). Максимальная продолжительность пауз ритма не превышала в этой группе 1976 мс. Величина ЦИ находилась на верхней границе нормы. Пациенты этой группы предъявляли наибольшее количество жалоб, у каждого третьего из них в анамнезе имелись синкопальные состояния.

Применение стандартной нейрометаболической схемы было эффективным лишь у 50% детей. Добавление в комплекс терапии цитохрома с улучшало результаты лечения на 10%, а димефосфона — на 30%. Как и у детей предыдущих групп, назначение димефосфона сопровождалось уменьшением числа эпизодов наджелудочкового ускоренного

Таблица 3

**Влияние различных вариантов фармакотерапии на динамику показателей пульсометрии при III варианте СССУ**

Вид терапии	Число детей	ЧСС днем		ЧСС ночь		ЧСС min		ЧСС max	
		до лечения	после лечения						
Схема	10	99±12	95±7	70±8	73±9	48±7	49±4	164±11	164±18
Цитохром с	10	107±17	99±9	72±11	73±9	46±11	48±9	174±15	168±13
Димефосфон	10	82±8	89±9	61±12	68±11	43±7	51±4	156±18	159±26

ритма, суправентрикулярной тахикардии и экстрасистолии в среднем на 50—85% от исходного уровня и достоверным сокращением длительности асистолии — с  $1792 \pm 112$  до  $1490 \pm 114$  мс. При этом отмечались нормализация ЦИ и исчезновение синкопальных состояний у 4 из 5 больных; значительно улучшалось и общее самочувствие детей.

Продолжение терапии по стандартному методу в течение полугода закрепило достигнутый эффект и привело к улучшению результатов лечения на 14%, 8% и 10% в зависимости от варианта заболевания, что согласуется с результатами лечения СССУ в Федеральном детском научно-практическом центре диагностики и лечения нарушений сердечного ритма. Трехкратное курсовое назначение цитохрома с и димефосфона повышало общую эффективность лечения по сравнению с 14-дневным курсом в среднем на 10—20% и заметно улучшало его качество. Наиболее перспективным было использование димефосфона, который, как и при 14-дневном применении, статистически достоверно по сравнению со стандартной схемой увеличивал процент больных с I и II вариантами СССУ, у которых наблюдалось клиническое и электрокардиографическое улучшение (положительный и удовлетворительный эффекты).

## ВЫВОДЫ

1. Применение цитохрома с и димефосфона, в отличие от стандартного лечения, способствует развитию лечебного эффекта у всех и нормализации функции водителя ритма у большинства пациентов с I вариантом СССУ.

2. Дополнительное назначение тестируемых метаболических средств позволяет повысить общую эффективность лечения детей со II и III вариантами заболевания соответственно на 7—27% и 10—30% .

3. Трехкратное курсовое назначение димефосфона закрепляет достигнутый эффект и на 27—48% ( $P < 0,05$ ) по сравнению со стандартной схемой увеличивает процент клинического и электрокардиографического улучшения при I и II вариантах СССУ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балыкова Л.А. Экспериментально-клиническое исследование эффективности метаболической терапии нарушенного ритма сердца: Автореф. дис... докт. мед. наук. — Казань, 1999.
2. Визель А.О., Гараев Р.С. и др./Terra medica. — 1998. — № 4. — С. 34—35.
3. Гараев Р.С., Студенцова И.А./Казанский мед.ж. — 1995. — № 4. — С. 324—327.
4. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А. и др.///Фарм. и токсикол. — 1990. — № 1. — С. 57—59.
5. Макаров Л.М. Суточное мониторирование ЭКГ у детей. — М., 2000.
6. Школьникова М.А. Синдром слабости синусового узла. — СПб., 1995.
7. Школьникова М.А., Леонтьева И.В.///Российск.вестн. перинатол. и педиатр. — 1997. — № 6. — С. 14—20.
8. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. — М., 1999.
9. Хафизянова Р.Х./Казанский мед.ж. — 1994. — № 3. — С. 169—171.

Поступила 11.04.01.

## EFFICIENCY OF DIMEPHOSPHONE IN SINUS NODE WEAKNESS SYNDROME IN CHILDREN

L.A. Balykova, I.A. Markelova, V.P. Balashov,  
A.A. Kotlyarov

### Summary

*The comparative study of efficiency of dimephosphone (50—100 mg/kg/day intravenously in dropper) cytochrome c (0,5 mg/kg/day intravenously in dropper) and the standard treatment scheme in 121 children with sinus node weakness syndrome is carried out. It is shown that monotherapy with dimephosphone made it possible to reach the therapeutic effect in children with the I clinicocardiographic continuation of the disease. In the II and III types the addition of dimephosphone to the standard scheme increased its efficiency by 27—30%. The validity of continuation the neurometabolic therapy with sinus node weakness syndrome during half a year and performing three courses of treatment with the drug at the interval of three months is shown.*