

УДК 616.12-008.318-085.001.73-07:616.127-005.8-036.8:616.379-008.64

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ВАРІАТИВНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА СУЛЬФАТУ ЦИНКУ У ПОСТІНФАРКТНИХ ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

**Н.В. Алтуніна**

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ*



**Алтуніна Наталія Валеріївна**

*к. мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини № 4*

*01103 м. Київ, вул. Підвисоцького, 4-А, КМКЛ № 12 (відділення терапії)*

*Тел.: (067) 390-99-93, факс: (044) 501-27-12,*

*E-mail: alt-natalia@yandex.ua*

### ВСТУП

Смертність від серцево-судинних захворювань, зокрема раптова серцева смерть (РСС), великою мірою зумовлена появою загрозливих для життя шлуночкових аритмій. Виникнення останніх тісно пов'язане з активністю вегетативної нервової системи [2]. Так, симпатична активність дестабілізує серцевий ритм, тоді як підвищення активності п. vagus справляє захисний вплив. Зокрема, вагусна стимуляція зменшує частоту викликані реперфузією фібриляції шлуночків, а зменшення тону п. vagus знижує чутливість барорецепторів, що безпосередньо пов'язано з більш частим розвитком аритмій після інфаркту міокарда (ІМ) [3].

При uszkodженому серці, зокрема у постінфарктних хворих, зміни в активності аферентних та еферентних волокон автономної нервової системи (НС) і в локальній невральній регуляції сприяють симпато-вагусному дисбалансу зі зниженням варіативності серцевого ритму (ВСР), створюючи передумови для загрозливих аритмій. Існують дані, що низькі показники ВСР корелюють із ризиком РСС навіть більшою мірою, ніж фракція викиду, категорія шлуночкових аритмій та фізична толерантність [8]. Зниження ж ВСР у діабетиків є маркером автономної нейропатії серця (АНС) та розглядається як предиктор кардіоваскулярної захворюваності та смертності [7]. Особливо вразливою категорією є хворі на цукровий діабет (ЦД), що перенесли ІМ, через сумачію негативних впливів на стан вегетативної регуляції серцевої діяльності, що зумовлює електричну нестабільність серця.

Оскільки домінуючу роль у розвитку більшості

ускладнень ЦД, зокрема і у формуванні АНС, відіграє оксидативний стрес (ОС), зменшення активності процесу пероксидації може бути ефективною стратегією впливу на порушення варіативності серцевого ритму [4, 9].

**Мета роботи** – вивчити динаміку показників варіативності серцевого ритму у хворих на ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ, на фоні застосування альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) та сульфату цинку (Zn).

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 49 хворих (32 чоловіки та 17 жінок, середній вік –  $60,97 \pm 1,59$  року) із ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ. Загальна клінічна характеристика обстежених хворих наведена у таблиці 1. Контрольну групу (КГ) склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю.

Критеріями включення хворих у дослідження були наступні: 1) ЦД 2 типу у стадії компенсації/ субкомпенсації на пероральній цукрознижувальній терапії; 2) перенесений в анамнезі не-Q-ІМ; 3) добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: 1) наявність у хворого ЦД 1 типу; 2) декомпенсований ЦД 2 типу; 3) вроджені та набуті вади серця; 4) фібриляція/тріпотіння передсердь; 5) симптоматична АГ; 6) серцева недостатність III-IV функціональних класів; 7) захворювання печінки та нирок.

На момент обстеження хворі отримували базисну терапію: інгібітор АПФ,  $\beta$ -адреноблокатор, статин, антиагрегант, пероральну гіпоглікемічну терапію.

До базисної терапії додавали АЛК по 2 капсули 300 мг 1 раз на день та сульфат Zn по 1 таблетці 124 мг (відповідає 90 мг іонів Zn) 2 рази на день. Тривалість лікування та спостереження за хворими становила 4 місяці.

Усім включеним у дослідження хворим до початку прийому АЛК з сульфатом Zn та по завершенню лікування проводили 24-годинне моніторування ЕКГ за допомогою апарата «Кардіосенс К» (Україна, 2010). Дослідження проводили амбулаторно у вільному руховому режимі пацієнта.

Оцінювали ряд часових та спектральних показників ВСР. Зокрема, з часових параметрів: mRR (мс) – середня тривалість кардіоінтервалів за досліджуваній час, SDNNi (мс) – середнє значення стандартних відхилень величин нормальних NN інтервалів, обчислених за 5-хвилинними відрізками всього періоду запису (аритмічні інтервали з аналізу виключаються); RMSSD (мс) – квадратний корінь від суми квадратів різниць послідовних пар інтервалів NN, у тому числі аномальних. Крім того, аналізували показник pNN50% – відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс. При спектральному аналізі визначали такі параметри: високочастотні (HF-High Frequency, мс<sup>2</sup>) коливання з частотою 0,15–0,40 Гц, які визначають вплив парасимпатичної нервової системи; низькочастотні (LF-Low Frequency, мс<sup>2</sup>) коливання в діапазоні частот 0,04–0,15 Гц, які відображають симпатичну систему регуляції кровообігу; величину VLF (Very Low Frequency, мс<sup>2</sup>) – потужність хвиль дуже низької частоти (0,003–0,04 Гц), які пов'язані з гуморально-метаболічними механізмами регуляції і ULF (Ultra Low Frequency, мс<sup>2</sup>) – ультранизькочастотні коливання (<0,003 Гц), які відображають активність вищих центрів регуляції серцевого ритму. Аналізували загальну потужність спектру чи повний спектр частот, який характеризує ВСР (TP-Total Power, мс<sup>2</sup>), що вказує на сумарну активність нейрогуморальних впливів на серцевий ритм. HF, LF потужності представлені як в абсолютних одиницях, так і у нормалізованих – HFnorm та LFnorm, які отримані шляхом розрахунків: LF або HF / (TP – VLF)·100, що дозволяло виключити вплив VLF компоненту. HFnorm% та LFnorm% – відносні показники, які відображають внесок спектральних компонентів у вегетативну регуляцію. За результатами спектрального аналізу визначали індекс симпатовагальної взаємодії LF/HF. HF%, LF%, VLF% та ULF% – відносні показники, що відображають

Таблиця 1

### Загальна клінічна характеристика обстежених хворих

Показники		Обстежені хворі (n=49)
Вік, M±m років		60,97±1,59
Стать: (n, %)	чоловіча	32 (65,3%)
	жіноча	17 (34,7%)
Давність ІМ, M±m років		5,01±0,49
Давність ЦД, M±m років		8,96±0,61
HbA1c, M±m %		8,23±0,26
Індекс HOMA-IR, M±m		7,29±0,78
Супутня АГ 1-2 ступеню, n (%)		37 (75,5%)
Офісний САТ, M±m мм рт. ст.		142,13±2,15
Офісний ДАТ, M±m мм рт. ст.		88,02±2,01

**Примітка:** АГ – артеріальна гіпертензія, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

внесок кожного спектрального компонента в спектр нейрогуморальної регуляції.

Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням параметричних методів. Достовірність відмінностей при порівнянні середніх значень визначали за допомогою t-критерія Стьюдента (p). Значення досліджуваних показників представлені у вигляді M±m, де M – середня арифметична величина, m – стандартна помилка. Різницю вважали значущою при p < 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні статистичних показників ВСР обстежених пацієнтів з особами КГ виявлені достовірно нижчі значення денних і нічних SDNNi (p<0,001), RMSSD (p<0,001) та pNN50% (p<0,001) у постінфарктних діабетичних хворих. Окрім цього, відмічена тенденція до зниження mRR (p<0,1) у денний період часу (табл. 2).

Зменшення показника SDNNi у обстежених хворих свідчить про зниження сумарної вегетативної

Таблиця 2

**Динаміка статистичних показників ВСР у обстежених хворих на фоні прийому АЛК та сульфату Zn ( $M \pm m$ )**

Показник	Час визначення	Обстежені хворі	p
День			
mRR, мс	1	872,76 $\pm$ 17,62	925,80 $\pm$ 28,22
	2	893,16 $\pm$ 15,74	
SDNNi, мс	1	38,43 $\pm$ 2,16#	60,52 $\pm$ 2,75
	2	40,24 $\pm$ 2,40	
RMSSD, мс	1	19,76 $\pm$ 2,00#	29,91 $\pm$ 2,23
	2	23,04 $\pm$ 1,99	
pNN 50%	1	2,65 $\pm$ 0,72#	8,36 $\pm$ 1,54
	2	4,03 $\pm$ 0,83	
Ніч			
mRR, мс	1	962,12 $\pm$ 20,56	1039,30 $\pm$ 31,73
	2	984,08 $\pm$ 19,50	
SDNNi, мс	1	42,59 $\pm$ 2,49#	55,61 $\pm$ 2,32
	2	43,88 $\pm$ 2,63	
RMSSD, мс	1	26,04 $\pm$ 2,52#	37,73 $\pm$ 2,52
	2	29,14 $\pm$ 2,43	
pNN 50%	1	5,03 $\pm$ 0,96#	15,11 $\pm$ 2,67
	2	6,50 $\pm$ 1,09	

**Примітки:** 1-показники до лікування, 2-показники після 4 місяців лікування; # –  $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою.

регуляції зі зростанням симпатичних впливів та зумовлене значним напруженням регуляторних систем, тоді як показник RMSSD відображає зниження активності парасимпатичної ланки НС.

Зміна pNN 50% підтверджує симпто-вагусний дисбаланс, а зафіксована тенденція до зниження показника mRR є свідченням вищої денної ЧСС у постінфарктних пацієнтів із ЦД 2 типу.

Оскільки статистичні параметри дають лише загальну орієнтовну оцінку ВСР, для більш детальної характеристики були проаналізовані спектральні показники ВСР (табл. 3).

У обстежених хворих відмічалось зниження загальної спектральної потужності (TP;  $p < 0,001$ ) зі зменшенням хвиль дуже низької частоти (VLF;  $p < 0,001$ ), низькочастотної (LF;  $p < 0,001$ ) і високочастотної (HF;  $p < 0,001$ ) активності в усі часові проміжки порівняно з особами КГ. Також за денними показниками ВСР достовірно нижчими були ультранизькочастотні коливання (ULF;  $p < 0,01$ ), відсоток низькочастотних коливань у загальному спектрі (LF%;  $p < 0,01$ ) та LFnorm ( $p < 0,01$ ), відсоток високочастотних коливань (HF%;  $p < 0,01$ ) та HFnorm ( $p < 0,001$ ). Вищими виявилися внесок ультранизькочастотних коливань (ULF%;  $p < 0,001$ ) і співвідношення симпто-вагусної активності LF/HF ( $p < 0,05$ ). При цьому в активний період спостереження показник LFnorm% мав тенденцію до зростання ( $p < 0,1$ ), тоді як HFnorm% – до зниження ( $p < 0,1$ ).

За нічними параметрами зниження HF% ( $p < 0,05$ ), HFnorm% ( $p < 0,05$ ) та зростання відсоткового вкладу ULF% ( $p < 0,01$ ), LFnorm% ( $p < 0,05$ ) і співвідношення LF/HF ( $p < 0,05$ ) було характерно для обстежених пацієнтів. Окрім цього, спостерігалися тенденції до вищих значень нічних VLF% ( $p < 0,1$ ) та LFnorm ( $p < 0,2$ ) у хворих на ЦД 2 типу з перенесеним ІМ в анамнезі.

Отже, для обстежених хворих характерне зменшення сумарної активності нейрогуморальних впливів на серцевий ритм із послабленням як симпатичної і парасимпатичної, так і гуморально-метаболическої регуляції в денний та нічний час. За відносним вкладом окремих регуляторних ланок серцевого ритму було виявлено зниження участі симпатичної та парасимпатичної іннервації зі збільшенням центральних механізмів регуляції та сталою гуморально-метаболическою активністю у денний період часу. Співвідношення ж регуляторних систем у нічний час характеризувалося зменшенням вкладу лише парасимпатичної ланки зі зростанням центральних впливів порівняно з особами КГ. Як у денний, так і у нічний період у постінфарктних хворих з ЦД 2 типу відмічався дисбаланс вегетативної нервової системи з відносним переважанням симпатичної регуляції над парасимпатичною.

Зміни спектральних показників ВСР у обстежених хворих на фоні прийому АЛК та сульфату Zn в активний та нічний періоди спостереження (M±m)

Показник	Час ви-значення	День		Ніч	
		Обстежені хворі (n=49)	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі (n=49)	Контрольна група (n=30)
TP, мс <sup>2</sup>	1	1579,32±137,45 <sup>###</sup>	3743,36±340,77	1981,56±192,07 <sup>###</sup>	3336,27±250,99
	2	1798,88±149,22		2169,32±176,94	
ULF, мс <sup>2</sup>	1	551,36±52,56 <sup>#</sup>	980,45±133,09	407,44±34,90 <sup>#</sup>	545,73±50,90
	2	619,64±59,99		442,20±34,66	
ULF, %	1	35,74±1,65 <sup>###</sup>	25,67±2,34	21,42±0,87 <sup>###</sup>	16,37±0,86
	2	34,66±1,69		20,75±0,66	
VLF, мс <sup>2</sup>	1	700,40±69,88 <sup>###</sup>	1706,82±171,63	950,16±96,27 <sup>###</sup>	1440,36±103,19
	2	742,32±71,29		984,32±91,09	
VLF, %	1	43,97±1,61	45,66±1,04	48,98±2,01	44,29±2,26
	2	40,57±1,29		44,68±1,10	
LF, мс <sup>2</sup>	1	223,36±24,70 <sup>###</sup>	651,73±62,40	421,88±46,69 <sup>###</sup>	701,91±44,32
	2	274,2±26,11		455,28±38,20	
LF, %	1	13,84±0,79 <sup>#</sup>	17,89±1,35	21,10±1,39	21,53±0,89
	2	15,44±0,87		21,12±0,71	
HF, мс <sup>2</sup>	1	99,60±17,30 <sup>###</sup>	357,64±48,87	201,32±24,56 <sup>###</sup>	519,00±75,90
	2	170,44±19,12 <sup>**</sup>		269,96±27,53	
HF, %	1	6,20±0,69 <sup>#</sup>	9,68±1,03	10,69±1,04 <sup>#</sup>	14,63±1,32
	2	9,75±0,81 <sup>***</sup>		12,59±0,69	
LFnorm	1	24,81±1,55 <sup>###</sup>	33,00±2,49	45,40±5,66	39,00±2,37
	2	26,00±1,47		38,20±1,18	
LFnorm, %	1	70,20±1,94	65,46±1,82	66,83±2,06 <sup>#</sup>	59,72±2,74
	2	62,10±1,59 <sup>***</sup>		63,08±1,31	

HFnorm	1	10,70±1,15 <sup>###</sup>	17,78±1,84	23,20±4,40	26,05±1,99
	2	16,27±1,30 <sup>***</sup>		22,56±1,16	
HFnorm, %	1	29,80±1,94	34,54±1,82	33,17±2,06 <sup>#</sup>	40,28±2,74
	2	37,90±1,59 <sup>***</sup>		36,92±1,31	
LF/HF	1	2,74±0,26 <sup>#</sup>	1,99±0,16	2,38±0,26 <sup>#</sup>	1,65±0,19
	2	1,77±0,13 <sup>***</sup>		1,80±0,11 <sup>*</sup>	

**Примітка:** 1-показники до лікування, 2-показники після 4 місяців лікування; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з даними до лікування; # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою.

Аналізуючи статистичні показники ВСР у хворих на ЦД 2 типу з перенесеним не-Q-ІМ після 4-місячного застосування комплексу АЛК з сульфатом Zn, було виявлено позитивну тенденцію до збільшення денного RMSSD ( $p < 0,2$ ), денного та нічного рNN50% ( $p < 0,2$ ), що свідчить про зростання вкладу парасимпатичної НС в регуляцію серцевого ритму (табл. 2).

За спектральними показниками ВСР у денний період спостереження відбулося достовірне зростання високочастотної активності HF ( $p < 0,01$ ), HFnorm ( $p < 0,001$ ) зі збільшенням її вкладу у загальну спектральну потужність HF% ( $p < 0,001$ ). Також було зафіксовано зниження відсотку низькочастотної LFnorm% ( $p < 0,001$ ) та зростання високочастотної HFnorm% ( $p < 0,001$ ) активності у вегетативній регуляції серцевого ритму, що знайшло відображення в індексі симпатовагальної взаємодії LF/HF ( $p < 0,001$ ) в активний період часу (табл. 3). Окрім цього, зафіксовано позитивні тенденції до зростання денної сумарної активності нейрогуморальних впливів на серцевий ритм у вигляді показника TP ( $p < 0,2$ ) зі збільшенням участі симпатичної нервової системи – LF, LF% ( $p < 0,2$ ), та зменшенням вкладу гуморально-метаболических механізмів регуляції – VLF% ( $p < 0,2$ ). У нічний період також відмічалася тенденція до зростання тону парасимпатичної НС – HF, HF%, HFnorm% ( $p < 0,1$ ) та зменшення вкладу симпатичної НС – LFnorm ( $p < 0,2$ ), LFnorm% ( $p < 0,1$ ), що зумовило достовірне зниження коефіцієнту симпто-парасимпатичного балансу LF/HF ( $p < 0,05$ ).

Отже, отримані дані свідчать про позитивну динаміку показників ВСР у обстежених хворих на фоні застосованого лікування. Зокрема, зростання активності парасимпатичної системи

з нормалізацією симпатовагальної взаємодії є вагомим результатом комплексної дії АЛК та сульфату Zn.

Аналіз літературних даних показав відсутність подібних експериментальних та клінічних досліджень, тому нами проаналізована існуюча інформація щодо впливу АЛК і Zn на варіативності серцевого ритму.

Доведеною багаточисельними дослідженнями є ефективність АЛК в лікуванні діабетичної периферичної нейропатії. Значно менше даних щодо її застосування при АНС. Найбільш вагомими дослідженнями в цьому напрямку є DEKAN [11] та NATHAN-I [6], в яких АЛК показала свою ефективність в лікуванні діабетичної АНС, зумовивши достовірне поліпшення ВСР. При цьому, дози та тривалість лікування дещо відрізнялись. Так, дослідження DEKAN передбачало прийом АЛК у дозі 800 мг/добу протягом 4 місяців, тоді як NATHAN-I – 600 мг/добу з пролонгованим терміном лікування до 4 років.

Щодо Zn, то жодної інформації по застосуванню препаратів Zn при АНС не було знайдено. Однак, цікавими є результати робіт, в яких встановлено залежність між концентрацією Zn та ВСР, станом вегетативної НС. Зокрема, в дослідженні Spratt та співавторів [10] виявлено, що дефіцит Zn у матері асоційований зі зменшенням ВСР у плода та є важливим і новим фактором розвитку АНС у дітей. Тоді як Caulfield зі співавторами [5] довели, що додавання Zn в дозі 25 мг/добу під час вагітності позитивно впливає на стан вегетативної НС народжених дітей. Ще одна робота Негериш та співавторів [1], в якій вивчали ВСР у школярів в залежності від вмісту Zn, показала, що дефіцит Zn посилює симпатичну активність автономної НС. У наших попередніх дослідженнях було встановлено,

що для хворих на ЦД 2 типу незалежно від наявності в анамнезі не-Q-ІМ характерне зниження концентрації Zn крові, що може бути додатковим фактором формування АНС.

Отже, комплексне призначення АЛК та Zn для лікування АНС не відображене в наукових публікаціях, але позитивний вплив їх окремого застосування, що має теоретичне і практичне обґрунтування, дав змогу встановити синергізм дії при комбінації АЛК та Zn по впливу на параметри вегетативної регуляції серця у діабетичних хворих, які перенесли не-Q-ІМ.

### ВИСНОВКИ

Застосування АЛК та сульфату Zn протягом 4 місяців у хворих на ЦД 2 типу, які перенесли ІМ, позитивно впливає на варіативності серцевого ритму, збільшуючи тонус вегетативної нервової системи та нормалізуючи симпатовагальну взаємодію.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Негериш А.В., Тымченко С.Л., Казачкина Е.В., Евстафьева Е.В. Вариабельность сердечного ритма школьников 10-11 лет в зависимости от содержания цинка, меди, кальция и стронция в организме // Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 3 (47). – С. 53-56.
2. Світлик Ю.О., Підгірний Я.М., Світлик Г.В., та ін. Вариабельність ритму серця у хворих з ішемічною хворобою серця: вплив епідуральної анестезії // Медицина неотложных состояний . – 2013. – № 3 (50). – С. 118-124.
3. Скрипник Н.В., Гриб В.А., Дідушко О.М. Особливості патогенезу та лікування діабетичної автономної нейропатії (огляд літератури) // Ліки України. – 2012. – № 2 (158). – С. 6-14.
4. Balcioglu A.S., Muderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment // World J Diabetes. – 2015. – Vol. 6 (1). – P. 80-91.
5. Caulfield L.E., Zavaleta N., Chen P., Lazarte F., Albornoz C., Putnick D.L. et al. Maternal zinc supplementation during pregnancy affects autonomic function of Peruvian children assessed at 54 months of age // J Nutr. – 2011. – Vol. 141 (2). – P. 327-332.
6. Foster T.S. Efficacy and safety of alpha-lipoic acid supplementation in the treatment of symptomatic diabetic neuropathy // Diabetes Educ. – 2007. – Vol. 33. – P. 111-117.

7. Goit R.K., Paudel B.H., Khadka R., Roy R.K., Shrewastwa MK. Mild-to-moderate intensity exercise improves cardiac autonomic drive in type 2 diabetes // J Diabetes Investig. – 2014. – Vol. 5 (6). – P. 722-727.
8. Nikishin A.G., Nurbaev T.A., Khasanov M.S., Abdullaeva S.Y., Yakubbekov N.T. Possibility of the Heart Rate Variability Correction with a High Dose of Omega-3-polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Acute Myocardial Infarction and Concomitant Type 2 Diabetes Mellitus // International Journal of BioMedicine. – 2014. – Vol. 4 (3). – P. 138-142.
9. Shah M.S., Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes // Circ Res. – 2016. – Vol. 118 (11). – P. 1808-1829.
10. Spann M.N., Smerling J., Gustafsson H., Foss S., Altemus M., Monk C. Deficient maternal zinc intake-but not folate-is associated with lower fetal heart rate variability // Early Hum Dev. – 2015. – Vol. 91 (3). – P. 169-172.
11. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20. – P. 369-373.

### REFERENCES

1. Negerish AV, Tymchenko SL, Kazachkina YeV. [Heart rate variability of children 10-11 years depending on the content of zinc, copper, calcium and strontium in the body]. Perinatologiya i pediatriya. 2011;3(47):53-56. Russian.
2. Svitlyk YuA, Pidgirnyi YaM, Svitlyk GV, Maksimov OV, Lyba ZD, Garbar MO. [Heart rate variability in patients with coronary artery disease: impact of epidural anesthesia]. Meditsyna neotlozhnykh sostoyaniy. 2013;3(50):118-124. Ukrainian.
3. Skrypnyk NV, Gryb VA, Didushko OM. [Features of the pathogenesis and treatment of diabetic autonomic neuropathy (Literature review)]. Liky Ukrainy. 2012;2(158):6-14. Ukrainian.
4. Balcioglu AS, Muderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. World J Diabetes. 2015;6(1):80-91.
5. Caulfield LE, Zavaleta N, Chen P, Lazarte F, Albornoz C, Putnick DL, et al. Maternal zinc supplementation during pregnancy affects autonomic function of Peruvian children assessed at 54 months of age. J Nutr. 2011;141(2):327-332.

6. Foster TS. Efficacy and safety of alpha-lipoic acid supplementation in the treatment of symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetes Educ.* 2007;33:111-117.
7. Goit RK, Paudel BH, Khadka R, Roy RK, Shrewastwa MK. Mild-to-moderate intensity exercise improves cardiac autonomic drive in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2014;5(6):722-727.
8. Nikishin AG, Nurbaev TA, Khasanov MS, Abdullaeva SY, Yakubbekov NT. Possibility of the Heart Rate Variability Correction with a High Dose of Omega-3-polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Acute Myocardial Infarction and Concomitant Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of BioMedicine.* 2014;4(3):138-142.
9. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res.* 2016;118(11):1808-1829.
10. Spann MN, Smerling J, Gustafsson H, Foss S, Altemus M, Monk C. Deficient maternal zinc intake-but not folate-is associated with lower fetal heart rate variability. *Early Hum Dev.* 2015;91(3):169-172.
11. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care.* 1997;20:369-373.

## РЕЗЮМЕ

**Динаміка показників варіативності серцевого ритму на тлі застосування альфа-ліпоєвої кислоти та сульфату цинку у постінфарктних хворих із цукровим діабетом 2 типу**

**Н.В. Алтунина**

**Мета роботи** – вивчити динаміку показників варіативності серцевого ритму (ВСР) у хворих на ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ, на фоні застосування АЛК та сульфату Zn.

**Матеріали та методи.** Обстежено 49 хворих (середній вік –  $60,97 \pm 1,59$  року) із ЦД 2 типу, які перенесли не-Q-ІМ. До базисної терапії на 4 місяці додавали АЛК 600 мг/добу та сульфат Zn 248 мг/добу. 24-годинне моніторування ЕКГ з оцінкою показників ВСР проводили до початку лікування та після його завершення.

**Результати та обговорення.** При аналізі статистичних показників ВСР у хворих на ЦД 2 типу з перенесеним не-Q-ІМ після 4-місячного застосування комплексу АЛК з сульфатом Zn було

виявлено тенденцію до збільшення денного RMSSD ( $p < 0,2$ ), денного та нічного pNN50% ( $p < 0,2$ ).

За спектральними показниками ВСР у денний період спостереження відбулось зростання високочастотної активності HF ( $p < 0,01$ ), HFnorm ( $p < 0,001$ ) зі збільшенням її вкладу у загальну спектральну потужність HF% ( $p < 0,001$ ). Також було зафіксовано зниження відсотку низькочастотної активності LFnorm% ( $p < 0,001$ ) та зростання високочастотної - HFnorm% ( $p < 0,001$ ), що знайшло відображення в індексі симпатовагальної взаємодії LF/HF ( $p < 0,001$ ). У нічний період також відмічалось зниження LF/HF ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Застосування АЛК та сульфату Zn протягом 4 місяців у хворих з ЦД 2 типу, які перенесли ІМ, позитивно впливає на ВСР, збільшуючи тонус вегетативної нервової системи та нормалізуючи симпатовагальну взаємодію.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, постінфарктний кардіосклероз, варіативності серцевого ритму, альфа-ліпоєва кислота, сульфат цинку.

## РЕЗЮМЕ

**Динамика показателей вариабельности сердечного ритма на фоне применения альфа-липоевой кислоты и сульфата цинка у постинфарктных больных с сахарным диабетом 2 типа**

**Н.В. Алтунина**

**Цель работы** – изучить динамику показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных СД 2 типа, перенесших не-Q-ИМ, на фоне применения АЛК и сульфата Zn.

**Материалы та методи.** Обследованы 49 больных (средний возраст –  $60,97 \pm 1,59$  года) с СД 2 типа и перенесенным не-Q-ИМ. К базисной терапии пациентов на 4 месяца добавляли АЛК 600 мг/сутки и сульфат Zn 248 мг/сутки. 24-часовое мониторирование ЭКГ с оценкой показателей ВСР проводили до начала лечения и по его завершению.

**Результаты и обсуждение.** При анализе статистических показателей ВСР у больных СД 2 типа с перенесенным не-Q-ИМ после 4-месячного применения комплекса АЛК с сульфатом Zn была выявлена тенденция к увеличению дневного RMSSD ( $p < 0,2$ ), дневного и ночного pNN50% ( $p < 0,2$ ).

По спектральным показателям ВСР в дневной период наблюдения отмечено увеличение высокочастотной активности HF ( $p < 0,01$ ), HFnorm ( $p < 0,001$ ) с увеличением ее вклада в общую

спектральную мощность HF% ( $p < 0,001$ ). Также было зафиксировано снижение процента низкочастотной активности LFnorm% ( $p < 0,001$ ) и увеличение высокочастотной - HFnorm% ( $p < 0,001$ ), что нашло свое отображение в индексе симпатовагального взаимодействия LF/HF ( $p < 0,001$ ). В ночной период также отмечалось снижение LF/HF ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Применение АЛК и сульфата Zn на протяжении 4 месяцев у больных с СД 2 типа, перенесших ИМ, позитивно влияет на вариабельность сердечного ритма, увеличивая тонус вегетативной нервной системы и нормализуя симпатовагальное взаимодействие.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, постинфарктный кардиосклероз, вариабельность сердечного ритма, альфа-липоевая кислота, сульфат цинка.

### SUMMARY

#### Dynamics of heart rhythm variability with supplementation of alpha-lipoic acid and zinc sulfate in postinfarction patients with type 2 diabetes mellitus

*Altunina N*

**Purpose** – to investigate the dynamics of heart rhythm variability (HRV) in patients with type 2 DM who have had non-Q-MI, during treatment with ALA and Zn sulfate.

**Materials and methods.** 49 patients were examined (mean age  $60,97 \pm 1,59$  years) with type 2 DM who have had non-Q-MI. In addition to basic treatment patients received ALA 600 mg/day and Zn sulfate 248 mg/day for 4 months. 24-hour ECG monitoring with HRV evaluation was performed before treatment and after its completion.

**Results and discussion.** Analysis of statistical rates of HRV in patients with type 2 DM who have had non-Q-MI after 4 months of ALA with Zn sulfate supplementation revealed a tendency to increase daytime RMSSD ( $p < 0,2$ ), daytime and nocturnal pNN50% ( $p < 0,2$ ).

Concerning spectral rates of HRV in the daytime period of observation there was increase in high-frequency activity of HF ( $p < 0,01$ ), HFnorm ( $p < 0,001$ ) with increase in its contribution to the total spectral power HF% ( $p < 0,001$ ). It was also recorded a decrease in the percentage of low-frequency LFnorm% ( $p < 0,001$ ) and the growth of high-frequency HFnorm% ( $p < 0,001$ ) activity, which was reflected in sympathovagal interaction ratio LF/HF ( $p < 0,001$ ). In the night time it was also recorded reduction in LF/HF ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions.** The use of ALA and Zn sulfate for 4 months in patients with type 2 DM who have had MI, has a positive effect on heart rhythm variability, increasing the tone of autonomic nervous system and normalizing sympathovagal interaction.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, postinfarction cardiosclerosis, heart rhythm variability, alpha-lipoic acid, zinc sulfate.

Дата надходження до редакції 25.07.2016 р.