



ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Кузь Н.Б. ORCID: 0000-0003-4024-1442

Соломенчук Т.М. ORCID: 0000-0002-6153-0457

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Кафедра сімейної медицини ФПДО

Ключові слова: гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, функція щитоподібної залози, гіпотиреоз, тиреотропний гормон, добовий моніторинг артеріального тиску, добовий індекс артеріального тиску

Для цитування: Кузь Н.Б., Соломенчук Т.М. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих із гострим коронарним синдромом залежно від функції щитоподібної залози. Львівський медичний часопис. 2023. Т. 29. № 3-4. С. 9-24. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.009>

Для кореспонденції: Кузь Наталія Богданівна, аспірант кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, e-mail: nanaknb18@gmail.com

Стаття надійшла: 6.10.2023 **Прийнята до друку:** 7.11.2023

CHARACTERISTICS OF CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PROFILE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND THEIR ASSOCIATION WITH THYROID FUNCTION

Nataliia Kuz ORCID: 0000-0003-4024-1442

Tetiana Solomenchuk ORCID: 0000-0002-6153-0457

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, city of Lviv, Ukraine

Department of Family Medicine FPGE

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, thyroid function, hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, circadian blood pressure monitoring, blood pressure average daily index

For citation: Kuz N.B., Solomenchuk T.M. Characteristics of circadian blood pressure profile in patients with acute coronary syndrome and their association with thyroid function. Acta Medica Leopoliensia. 2023;29(3-4):9-24.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.009>

For correspondence: Kuz Nataliia, graduate student of the Department of Family Medicine of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, e-mail: nanaknb18@gmail.com

Received: October 6, 2023 **Accepted:** November 7, 2023

Реферат

У статті представлені результати дослідження особливостей добового профілю артеріального тиску (АТ) у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) залежно від рівня тиреотропного гормону (ТТГ).

Мета. Провести порівняльну оцінку показників добового моніторингу АТ (ДМАТ), залежно від рівня ТТГ у пацієнтів з ГКС.

Матеріал і методи. В дослідження включено 125 пацієнтів з ГКС віком від 36 до 81 років (середній вік - $60,98 \pm 0,81$ років). За станом функції щитоподібної залози (ЩЗ) всіх хворих було розподілено у дві групи. Першу (I) групу складала 51 особа (40,8%) - хворі зі зниженою функцією ЩЗ (рівень ТТГ >4 мкМО/мл), середній вік - $62,51 \pm 1,18$ роки; II групу - 74 особи (59,2%) - хворі з нормальною функцією ЩЗ (рівень ТТГ $4-0,4$ мкМО/мл), середній вік - $59,93 \pm 1,08$ років. В обох гру-

Abstract

The paper presents the results of a study of circadian arterial blood pressure (ABP) profile in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and their association with thyroid-stimulating hormone (TSH) levels.

Aim. To conduct a comparative analysis of circadian BP monitoring (CBPM) indicators in patients with ACS and their association with the TSH level.

Materials and Methods. The study includes 125 patients with ACS aged 36 to 81 (mean age - 60.98 ± 0.81 years old). The patients were divided into two groups according to thyroid function. Group one (I) included 51 individuals (40.8%) - hypothyroid patients (TSH level $>4 \mu\text{IU/ml}$), mean age - 62.51 ± 1.18 years old; Group II included 74 individuals (59.2%) - euthyroid patients (TSH level $0.4-4 \mu\text{IU/ml}$), mean age - 59.93 ± 1.08 years old. The serum-free thyroxine (FT4) levels were within the normal range

пах рівні вільного тироксину (FT4) у сироватці крові були в межах норми. В загальній групі частка осіб з нестабільною стенокардією (НС) становила 28,8%, з інфарктом міокарда (ІМ) - 71,2%, зокрема в I групі - частка НС складала 23,53%, з ІМ - 76,47%, в II групі - НС - 32,43%, ІМ - 67,57%, $p > 0,05$ між I і II групами. Після стабілізації стану пацієнта (у другу добу госпіталізації), проводили добовий моніторинг АТ за допомогою приладу Biomed BAT41-2. Визначали наступні показники: систолічний АТ (САТ), денний, нічний та середньодобовий (24 години) (САТд, САТн, САТдоб); діастолічний АТ (ДАТд, ДАТн, ДАТдоб); пульсовий АТ (ПАТд, ПАТн, ПАТдоб); індекс часу (ІЧ) для САТд та САТн, САТдоб (ІЧ САТд, ІЧ САТн, ІЧ САТдоб) і ДАТ (ІЧ ДАТд, ІЧ ДАТн, ІЧ ДАТдоб); варіабельність для САТд та САТн, САТдоб (вар САТд, вар САТн, вар САТдоб) і ДАТ (вар ДАТд, вар ДАТн, вар ДАТдоб); добовий індекс САТ (ДІ САТ), ДАТ (ДІ ДАТ), середньодобову частоту серцевих скорочень (ЧССдоб). Для вивчення функції ЩЗ у включених в дослідження хворих визначали рівень ТТГ та FT4 методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі ARCHITECT iSystem із використанням наборів реактивів для кількісного визначення ТТГ (ARCHITECT TSH) та FT4 (ARCHITECT Free T4).

Результати й обговорення. При порівнянні результатів ДМАТ у двох групах хворих з ГКС нами встановлено достовірно вищі середньонічні рівні - САТн та ДАТн у I групі, порівняно з II групою: САТн - на 6,27% ($125,44 \pm 2,98$ мм рт.ст. (I) проти $117,58 \pm 2,26$ (II), $p < 0,05$), ДАТн - на 6,15% ($73,65 \pm 1,91$ мм рт.ст. (I) проти $69,12 \pm 1,62$ (II), $p < 0,05$), при відсутності суттєвої міжгрупової різниці між середніми рівнями аналогічних добових і денних показників. Середнє значення ІЧ ДАТн також виявилося достовірно вищим у I групі порівняно з II групою на 33,69% ($42,47 \pm 4,60$ % (I) проти $28,16 \pm 3,60$ % (II), $p < 0,01$). Виявлено достовірну різницю середніх показників ДІ САТ та ДІ ДАТ у групі хворих з гіпотиреозом (I) проти аналогічних показників у хворих з еутиреозом (II): ДІ САТ (I) $2,52 \pm 1,25$ % проти ДІ САТ (II) $5,99 \pm 0,98$, $p < 0,05$; та ДІ ДАТ (I) $4,69 \pm 1,38$ % проти ДІ ДАТ (II) $8,88 \pm 1,32$, $p < 0,05$.

Висновки. 1. У групі пацієнтів з ГКС та зниженою функцією ЩЗ виявлено достовірно вищі середні рівні нічних показників АТ - САТн, ДАТн та ІЧ ДАТн, порівняно з хворими із нормальною функцією ЩЗ. При цьому частка хворих, чий середні рівні САТ та ДАТ в нічний час перевищували припустимі значення (САТн < 120 , ДАТн < 70 мм рт.ст.), була достовірно більшою у групі хворих зі зниженою функцією ЩЗ (I), порівняно з групою хворих без порушення функції ЩЗ (II). 2. У кожного третього пацієнта зі зниженою функцією ЩЗ (I) (37,25% за ДІ САТ, та 31,37% за ДІ ДАТ) спостерігається прогностично вкрай несприятливий добовий профіль АТ "night-peaker", що характеризується підвищенням, а не зниженням АТ вночі. Отримані

in both groups. In the general group, the proportion of individuals with unstable angina (UA) was 28.8%, and with myocardial infarction (MI) - 71.2%. In particular, in Group I, the proportion of individuals with UA was 23.53%, and with MI - 76.47%; in Group II, the proportion of individuals with UA was 32.43%, and with MI - 67.57%, $p > 0,05$ between Groups I and II. The circadian BP monitoring was carried out using the Biomed BAT41-2 device after stabilization of the patient's condition (on the second day of hospital admission). The following indicators have been determined: systolic BP (SBP) - daytime, nighttime, and average daily (24 hours) (SBPd, SBPn, and SBPav); diastolic BP (DBPd, DBPn, and DBPav); pulse BP (PBPd, PBPn, and PBPav); time index (TI) for SBPd, SBPn, and SBPav (SBPd TI, SBPn TI, and SBPav TI) and DBP (DBPd TI, DBPn TI, and DBPav TI); variability of SBPd, SBPn, and SBPav (SBPd var, SBPn var, and SBPav var) and DBP (DBPd var, DBPn var, and DBPav var); average daily index for SBP (SBP AvDI) and DBP (DBP AvDI); average daily heart rate (HRav). To study thyroid function in patients enrolled, TSH and FT4 levels were determined by chemiluminescent immunoassay method on the ARCHITECT iSystem analyzer using reagent kits for the quantitative determination of TSH (ARCHITECT TSH) and FT4 (ARCHITECT Free T4).

Results and Discussion. The comparison of the CBPM results in both groups of patients with ACS shows significantly higher mean nighttime (SBPn and DBPn) levels in Group I patients compared to Group II patients: SBPn - by 6.27% (125.44 ± 2.98 mm Hg (I) versus 117.58 ± 2.26 (II), $p < 0,05$), DBPn - by 6.15% (73.65 ± 1.91 mm Hg (I) versus 69.12 ± 1.62 (II), $p < 0,05$), in the absence of a significant between-group difference between the mean levels of respective daytime and average daily indicators. Mean DBPn TI value also turned out to be significantly higher in Group I patients compared to Group II patients - by 33.69% (42.47 ± 4.60 % (I) versus 28.16 ± 3.60 % (II), $p < 0.01$). Significant difference was detected between mean SBP AvDI and DBP AvDI indicators in hypothyroid patients (I) versus respective indicators in euthyroid patients (II): SBP AvDI (I) 2.52 ± 1.25 % versus SBP AvDI (II) 5.99 ± 0.98 , $p < 0.05$; and DBP AvDI (I) 4.69 ± 1.38 % versus DBP AvDI (II) 8.88 ± 1.32 , $p < 0.05$.

Conclusions. 1. Mean nighttime BP indicator (SBPn, DBPn, and DBPn TI) levels were significantly higher in the Group of hypothyroid patients with ACS, compared to euthyroid patients. In addition, the proportion of patients whose mean nighttime SBP and DBP levels exceeded the permissible values (SBPn < 120 , DBPn < 70 mm Hg) was significantly higher in the Group of hypothyroid patients (I) compared to the Group of euthyroid patients (II). 2. Every third hypothyroid patient (I) (SBP AvDI: 37.25% and DBP AvDI: 31.37%) had a night-peaker circadian BP profile, characterized by nighttime BP increase instead of reduction, which

результати можуть свідчити про додатковий несприятливий вплив дисфункції ЩЗ на стан тонусу артеріальних судин та відповідно, - регуляцію АТ, що зумовлює високий ризик ускладнень при перебігу ГКС.

Вступ

Незважаючи на чітко встановлений перелік найважливіших чинників ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), серед яких куріння, артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, дисліпідемія, недостатня фізична активність тощо, залишається актуальним вивчення ролі інших факторів [2] і супутніх захворювань [3], які чинять несприятливий вплив на виникнення ІХС, розвиток і прогресування серцевої недостатності (СН) ішемічного походження. Зокрема, йдеться про порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ) [8,9,10,11], що займають перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні [1].

Висвітлені впродовж останніх двох десятиліть наукові дані є переконливим доказом фундаментальної ролі гормонів ЩЗ у регуляції серцево-судинної гемодинаміки [12,13,14]. Гормони ЩЗ чинять безпосередній вплив на всі органи і тканини людського організму, і особливо - на міокард. Зокрема, внаслідок значної чутливості клітин міокарда до гормонів ЩЗ, вони прямо впливають як на діастолічну релаксацію, так і на фазу скорочення міокарда. Тому збереження фізіологічних рівнів гормонів ЩЗ має важливе значення для оптимального функціонування серця і судин [8,15,14], зниження темпів прогресування атерогенезу та окремих його факторів ризику.

Вважається, що як маніфестний, так і субклінічний гіпотиреоз (СГ) є самостійним незалежним чинником високого серцево-судинного ризику, включаючи виникнення ІХС, СН та інших ускладнень [16]. Наприклад, дослідження Родонді та співавторів, яке включало більше 55000 осіб у віці 18-100 років, серед яких 3450 мали СГ (6,2%), - продемонструвало позитивну кореляцію між ступенем підвищення ТТГ (станом гіпофункції ЩЗ) та показниками серцево-судинної захворюваності (ССЗ) і смертності [17]. Відомо, що зни-

suggests an extremely unfavorable prognosis. The findings may signal an additional adverse effect of thyroid dysfunction on arterial tone and, accordingly, BP regulation, which brings about a high risk of complications of ACS.

жена функція ЩЗ істотно впливає на всі ланки прогресування атерогенезу, зокрема, - спричинює погіршення ліпідного обміну з наступним розвитком системного запалення, виникнення стійкої АГ, інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції та інших проатерогенних розладів [18,14].

У багатьох дослідженнях продемонстровано суттєвий вплив навіть субклінічної дисфункції ЩЗ на серцеву функцію, що реалізується шляхом модуляції частоти серцевих скорочень внаслідок порушення систолічної та діастолічної функції серця, системного судинного опору, тощо [8,9,10]. Все це може призвести до несприятливих наслідків для серцево-судинної системи (ССС), особливо у хворих з уже маніфестованим ГКС [14,4,5]. Зокрема, результати мета-аналізу кількох проспективних когортних досліджень (усього 542 494 людино-років подальших спостережень) продемонстрували істотно вищий ризик серцево-судинних подій та смерті у людей із СГ, особливо у тих, хто мав рівні ТТГ >10 мМО/л [17].

Одним із широкодоступних методів вивчення взаємозв'язків дисфункції ЩЗ з ураженням органів мішеней, субклінічними і клінічно маніфестованими розладами регуляції добового ритму АТ та інших показників системної чи внутрішньосерцевої гемодинаміки є ДМАТ. Дані низки багатоцентрових клінічних досліджень підтверджують, що підвищення рівнів середньодобових показників АТ, зміни добового індексу, зростання варіабельності АТ тощо, супроводжується погіршенням прогнозу та зростанням ризику серцево-судинних подій і можуть мати свої особливості у хворих з ГКС, в тому числі у осіб зі зниженою функцією ЩЗ. Особливе прогностичне значення мають такі показники ДМАТ, як добовий індекс (ДІ) та варіабельність АТ, що є предикторами розвитку гострих порушень коронарного кровообігу та інших судин-

них подій. Ді АТ - це виражене у відсотках зниження АТ у пасивний період доби (у нічні години), порівняно з активним періодом. У нормі цей показник становить 10-20% і таких пацієнтів класифікують як "dipper". При наявності недостатнього зниження АТ уночі, коли добовий індекс становить 0-10%, пацієнти належать до класу "non-dipper". Окрім цього, виділяють категорію осіб "night peaker", для яких є характерним стійке нічне підвищення АТ (Ді менше 0%), що має особливо несприятливе прогностичне значення для таких хворих. При надмірному зниженні нічного АТ (Ді більше 20%) хворих відносять до класу "over-dipper" [19].

Актуальність проведеного нами дослідження полягає у вивченні за допомогою ДМАТ добового профілю АТ у хворих з ГКС та зниженою функцією ЩЗ, у порівнянні з пацієнтами зі збереженою функцією ЩЗ, враховуючи невеликий обсяг даних, опублікованих щодо даної проблематики.

Мета дослідження - вивчити особливості добового профілю АТ у хворих з ГКС, залежно від рівня ТТГ.

Матеріал і методи

В дослідження включено 125 пацієнтів з ГКС віком від 36 до 81 років (середній вік - $60,98 \pm 0,81$ років), які перебували на стаціонарному лікуванні у Центрі серця і судин відділення кардіології та реперфузійної терапії ВП "Лікарня Св. Пантелеймона" КНП "1 територіальне медичне об'єднання м. Львова". За станом функції ЩЗ всіх хворих було розподілено у дві групи. Першу (І) групу складала 51 особа (40,8%) - хворі зі зниженою функцією ЩЗ (рівень ТТГ >4 мкМО/мл), середній вік - $62,51 \pm 1,18$ роки; II групу - 74 особи (59,2%) - хворі з нормальною функцією ЩЗ (рівень ТТГ $4-0,4$ мкМО/мл), середній вік - $59,93 \pm 1,08$ років. В обох групах рівні вільного тироксину (FT4) у сироватці крові були в межах норми. Частка осіб з гіпертонічною хворобою (ГХ) в обох групах складала 100%. Середня тривалість ГХ становила $10,28 \pm 1,0$ років (І) проти $8,38 \pm 0,77$ років (II), $p > 0,05$. Пи-

тома вага осіб з цукровим діабетом (ЦД) - $23,53 \pm 5,94$ % (І) проти $24,32 \pm 4,99$ % (II), $p > 0,05$. Середні рівні фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) - $53,0 \pm 11,2$ % (І) проти $54,0 \pm 10,4$ % (II), $p > 0,05$.

Діагноз ГКС без елевації сегмента ST (ГКСбелST) встановлювали відповідно до клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень (ЕКГ, КАГ) згідно з рекомендаціями робочої групи ESC з лікування ГКС [27], Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації "Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST" (2021р.) та наказу МОЗ України від 15.09.2021р. № 1957 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації "Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST"" [6]. Діагноз ГКС з елевацією сегмента ST (ГКСелST) верифікували на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень (ЕКГ, КАГ) згідно з рекомендаціями робочої групи ESC з лікування ГКС [28], Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації "Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST" (2021р.) та наказу МОЗ України від 14.09.2021 року. № 1936 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації "Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST"" [7]. За результатами детального обстеження за протоколами ГКС, встановлено, що серед усіх включених у дослідження хворих з ГКС частка осіб з нестабільною стенокардією (НС) складала 28,8%, з інфарктом міокарда (ІМ) - 71,2%, зокрема в І групі відповідно - 23,53% та 76,47%, в II

групі - 32,43% та 67,57%, $p > 0,05$ між I і II групами. Частка пацієнтів, яким проводилось первинне перкутанне коронарне втручання (ПКВ) - стентування коронарних артерій (КА) становила $70,59 \pm 6,38\%$ (I) проти $62,16 \pm 5,64\%$ (II), $p > 0,05$.

Після стабілізації стану пацієнта, у другу добу госпіталізації, проводили добовий моніторинг АТ за допомогою приладу Biomed BAT41-2 з плечовою манжеткою. Моніторування АТ тривало протягом 24 годин. Інтервал між вимірюванням АТ в денний час (07:00 - 21:59) становив 15 хвилин, а в нічний (22:00 - 6:59) 30 хвилин. Визначали наступні показники: систолічний АТ (САТ), денний, нічний та середньодобовий (24 години) (САТ_д, САТ_н, САТ_{доб}); діастолічний АТ (ДАТ_д, ДАТ_н, ДАТ_{доб}); пульсовий АТ (ПАТ_д, ПАТ_н, ПАТ_{доб}); індекс часу (ІЧ) для САТ_д та САТ_н, САТ_{доб} (ІЧ САТ_д, ІЧ САТ_н, ІЧ САТ_{доб}) і ДАТ (ІЧ ДАТ_д, ІЧ ДАТ_н, ІЧ ДАТ_{доб}); варіабельність для САТ_д та САТ_н, САТ_{доб} (вар САТ_д, вар САТ_н, вар САТ_{доб}) і ДАТ (вар ДАТ_д, вар ДАТ_н, вар ДАТ_{доб}); добовий індекс САТ (ДІ САТ), ДАТ (ДІ ДАТ), середньодобову частоту серцевих скорочень (ЧСС_{доб}).

Для вивчення функції ЩЗ у включених в дослідження хворих визначали рівень ТТГ та FT4 методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі ARCHITECT iSystem із використанням наборів реактивів для кількісного визначення ТТГ (ARCHITECT TSH) та FT4 (ARCHITECT Free T4). Функція ЩЗ оцінювалася згідно з настановами American Thyroid Association та European Thyroid Association, відповідно до яких нормальним вважають рівень ТТГ від 0,4 до 4,0 мкМО/мл. [20,21,22].

У дослідження не включали хворих із рівнем ТТГ $< 0,4$ мкМО/мл, після операцій на ЩЗ (лобектомія ЩЗ, стан після резекції щитовидної залози), опромінення ший або радіоїодтерапії в анамнезі, інфекційними, онкологічними, гематологічними захворюваннями, порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями надниркових залоз, тяжкими соматичними захворюваннями у період загострен-

ня і в стадії декомпенсації (важка ниркова, печінкова, дихальна недостатність), аритміями з вираженими розладами гемодинаміки, декомпенсованим ЦД, психічними захворюваннями, коматозними станами будь-якої етіології.

Усі пацієнти підписали інформовану добровільну згоду на участь у науковому дослідженні.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Microsoft Office Excel 2021. Достовірність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента (нормальний розподіл). Дані представлені у формі середнього значення та похибки середнього значення ($M \pm m$). Різницю показників вважали достовірною при рівні значимості $> 95\%$ ($p < 0,05$).

Результати й обговорення

У двох групах обстежених хворих з ГКС на початку дослідження - після стабілізації стану пацієнтів, середньодобові і середньоденні рівні САТ/ДАТ не перевищували припустимих значень і становили, відповідно: середньодобові - $127,87 \pm 2,44$ / $76,35 \pm 1,54$ (I) та $123,50 \pm 2,08$ / $74,48 \pm 1,41$ мм рт.ст. (II) ($p > 0,05$), середньоденні - $128,67 \pm 2,38$ / $77,22 \pm 1,51$ (I) та $125,35 \pm 2,11$ / $76,07 \pm 1,44$ мм рт.ст. (II) ($p > 0,05$) (Табл. 1). Водночас, серед обстежених осіб I групи частка хворих з перевищенням цільових рівнів середньодобового САТ/ДАТ ($> 130/80$ мм рт.ст.) становила відповідно: $37,25 \pm 6,77$ / $35,29 \pm 6,69\%$, тоді як серед хворих II групи - $37,84 \pm 5,64$ / $28,38 \pm 5,24\%$, $p > 0,05$ (Табл. 2). Для середньоденних рівнів САТ/ДАТ перевищення оптимальних значень ($> 135/85$ мм рт.ст.) серед пацієнтів I групи встановлено у $27,45 \pm 6,25$ / $21,57 \pm 5,76\%$, II групи відповідно - $27,03 \pm$ / $14,86 \pm\%$, $p > 0,05$. Водночас, виявлено достовірно вищі середні нічні рівні САТ та ДАТ у хворих з гіпофункцією ЩЗ (I група), порівняно з II групою: САТ_н - на $6,27\%$ ($125,44 \pm 2,98$ мм рт.ст. (I) проти $117,58 \pm 2,26$ (II), $p < 0,05$), ДАТ_н - на $6,15\%$ ($73,65 \pm 1,91$ мм рт.ст. (I) проти $69,12 \pm 1,62$ (II), $p < 0,05$). Частка осіб з перевищенням САТ_н (> 120 мм рт.ст.) в групі хворих зі зниженою

Таблиця 1
Показники добового моніторингу АТ у групі
хворих з ГКС зі зниженою (I) та збереженою
функцією ЦЗ (II)

Показники	I (n = 51)	II (n = 74)
САТдоб, мм рт.ст.	127,87±2,44	123,50±2,08
САТд, мм рт.ст.	128,67±2,38	125,35±2,11
САТн, мм рт.ст.	125,44±2,98	117,58±2,26*
ДАТдоб, мм рт.ст.	76,35±1,54	74,48±1,41
ДАТд, мм рт.ст.	77,22±1,51	76,07±1,44
ДАТн, мм рт.ст.	73,65±1,91	69,12±1,62*
ПАТдоб, мм рт.ст.	51,55±1,71	49,02±1,04
ПАТд, мм рт.ст.	51,48±1,68	49,28±1,02
ПАТн, мм рт.ст.	51,73±1,97	48,62±1,26
ІЧ САТдоб, %	39,82±4,41	31,22±3,76
ІЧ САТд, %	28,54±4,22	24,13±3,36
ІЧ САТн, %	53,32±5,71	41,49±5,05
ІЧ ДАТдоб, %	27,43±3,47	22,91±3,10
ІЧ ДАТд, %	20,22±3,10	20,59±3,11
ІЧ ДАТн, %	42,47±4,60	28,16±3,60**
Вар САТдоб, мм рт.ст.	15,43±0,64	14,23±0,67
Вар САТд, мм рт.ст.	16,19±0,93	16,35±0,62
Вар САТн, мм рт.ст.	14,07±1,29	12,20±0,77
Вар ДАТдоб, мм рт.ст.	13,27±0,68	12,35±0,73
Вар ДАТд, мм рт.ст.	15,65±0,73	15,16±0,78
Вар ДАТн, мм рт.ст.	13,52±0,91	11,96±0,90
ЧССдоб, уд/хв	71,11±1,58	69,24±1,28
ДІ САТ, %	2,52±1,25	5,99±0,98*
ДІ ДАТ, %	4,69±1,38	8,88±1,32*

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, достовірність різниці між порівнюваними групами

функцією ЦЗ (I) також була достовірно вищою (на 18,89 %), ніж у групі хворих з нормальною функцією ЦЗ (II) і становила 60,78±6,84 %, $p < 0,05$. Частка хворих з перевищенням ДАТн (> 70 мм рт.ст.) в I групі обстежених також складала 60,78 %±6,84, та була на 20,24 % достовірно вищою порівняно з пацієнтами II групи, $p < 0,05$. Тобто, у двох пацієнтів з трьох при зниженій функції ЦЗ навіть при стабілізації стану не досягається необхідного зниження САТ і ДАТ вночі.

Разом з цим, зареєстровані середні рівні ПАТ перевищували припустимі значення (ПАТ < 45 мм рт.ст. [19]) у двох групах з перевагою в осіб I групи: 51,73±1,97 (вночі) - 51,48±1,68 (вдень) у хворих I групи та, відповідно 48,62±1,26 - 49,28±1,02 мм рт.ст. - у пацієнтів II групи.

Згідно із сучасними клінічними рекомендаціями, у хворих на АГ, які вже отримують антигіпертензивну терапію, перевищення рівня ІЧ понад 25% є показником її неефектив-

ності і поганого контролю АТ [19]. Включені у дослідження пацієнти отримували гіпотензивні лікарські засоби у індивідуально підібраних дозах - частково ще до потрапляння в стаціонар, та всі після корекції терапії на початку госпіталізації. Встановлено, що серед обстежених хворих I групи зареєстровано перевищення оптимальних значень ІЧ САТдоб, ІЧ САТд, ІЧ САТн та ІЧ ДАТдоб, які в середньому становили відповідно: 39,82±4,41%, 28,54±4,22%, 53,32±5,71% та 27,43±3,47 %. Частка осіб серед хворих зі зниженою функцією ЦЗ (I) з перевищенням цільових рівнів ІЧ САТдоб, ІЧ САТд та ІЧ ДАТдоб становила, відповідно: 66,67±6,60 %, 39,22±6,84 % та 45,10±6,97 % ($p > 0,05$, порівняно з такими ж показниками у II групі). Достовірно вищою (на 17,28 %), ніж у групі хворих з нормальною функцією ЦЗ (II), виявилась частка хворих з перевищенням оптимальних рівнів ІЧ САТн і складала: 68,63±6,50%, $p < 0,05$. Середній рівень ІЧ ДАТд не перевищував 25% і становив 20,22±3,10%. Водночас, частка хворих із перевищенням оптимальних рівнів ІЧ ДАТд (> 25 %) складала 31,37±6,50 %.

Таблиця 2
Частка хворих з перевищенням припустимих рівнів
показників ДМАТ серед пацієнтів з ГКС зі
зниженою функцією ЦЗ (I) група та з нормальною
функцією ЦЗ (II) група

Показники	I (n = 51)	II (n = 74)
САТдоб, >130 мм рт.ст., %	37,25±6,77	37,84±5,64
САТд, >135 мм рт.ст., %	27,45±6,25	27,03±5,16
САТн, >120 мм рт.ст., %	60,78±6,84	41,89±5,74*
ДАТдоб, >80 мм рт.ст., %	35,29±6,69	28,38±5,24
ДАТд, >85 мм рт.ст., %	21,57±5,76	14,86±4,14
ДАТн, >70 мм рт.ст., %	60,78±6,84	40,54±5,71*
ПАТдоб, >45 мм рт.ст., %	66,67±6,60	60,81±5,67
ПАТд, >45 мм рт.ст., %	62,75±6,77	70,27±5,31
ПАТн, >45 мм рт.ст., %	68,63±6,50	55,41±5,78
ІЧ САТдоб, >25%, %	66,67±6,60	50,00±5,81
ІЧ САТд, >25%, %	39,22±6,84	35,14±5,55
ІЧ САТн, >25%, %	68,63±6,50	51,35±5,81*
ІЧ ДАТдоб, >25%, %	45,10±6,97	32,43±5,44
ІЧ ДАТд, >25%, %	31,37±6,50	29,73±5,31
ІЧ ДАТн, >25%, %	66,67±6,60	45,95±5,79*
Вар САТдоб, >15 мм рт.ст., %	54,90±6,97	39,19±5,67
Вар САТд, >15 мм рт.ст., %	68,63±6,50	67,57±5,44
Вар САТн, >15 мм рт.ст., %	33,33±6,60	18,92±4,55
Вар ДАТдоб, >13 мм рт.ст., %	54,90±6,97	43,24±5,76
Вар ДАТд, >14 мм рт.ст., %	64,71±6,69	54,05±5,79
Вар ДАТн, >12 мм рт.ст., %	56,86±6,94	44,59±5,79
ЧССдоб, >80 уд/хв, %	17,65±5,34	14,86±4,14

* - $p < 0,05$

У II групі хворих середні рівні ІЧ САТд, ІЧ ДАТдоб та ІЧ ДАТд знаходились в межах норми: $24,13 \pm 3,36$ %, $22,91 \pm 3,10$ % та $20,59 \pm 3,11$ % відповідно, ($p > 0,05$, порівняно з такими ж показниками у I групі). Частка осіб серед хворих із нормальною функцією ЩЗ (II) з перевищенням цільових рівнів вищеписаних показників ІЧ становила, відповідно: $35,14 \pm 5,55$ %, $33,78 \pm 5,44$ % та $29,73 \pm 5,31$ %, $p > 0,05$. Перевищення оптимальних середніх рівнів ІЧ, серед хворих II групи, визначалось для ІЧ САТдоб та ІЧ САТн: $31,22 \pm 3,76$ та $41,49 \pm 5,05$ %. Щодо середнього значення ІЧ ДАТн, то воно виявилось достовірно вищим у групі хворих зі зниженою функцією ЩЗ (I) порівняно з хворими із нормальною функцією ЩЗ (II) на $33,69$ % ($42,47 \pm 4,60$ % (I) проти $28,16 \pm 3,60$ % (II), $p < 0,01$). Достовірно вищою (на $20,72$ %), ніж у групі хворих з нормальною функцією ЩЗ (II), також виявилась частка хворих з перевищенням оптимальних рівнів ІЧ ДАТн і складала: $66,67 \pm 6,60$ % (I) проти $45,95 \pm 5,79$ % (II), $p < 0,05$. Тобто у 2/3 осіб ГКС та зниженою функцією ЩЗ (I група) на початку дослідження навіть на тлі відповідного лікування нічні показники САТ та ДАТ залишались вище припустимих значень. У більше 60% обстежених пацієнтів подібні тенденції виявлені щодо ІЧ САТн та ІЧ ДАТн. В осіб зі збереженою функцією ЩЗ (II група) спостерігалась більш сприятлива ситуація.

Середньодобова варіабельність САТ/ДАТ у пацієнтів I групи складала $15,43 \pm 0,64$ / $13,27 \pm 0,68$ мм рт.ст., середньоденна для САТ/ДАТ - $16,19 \pm 0,93$ / $15,65 \pm 0,73$ мм рт.ст., середньонічна для САТ/ДАТ - $14,07 \pm 1,29$ / $13,52 \pm 0,91$ мм рт.ст. Серед обстежених хворих II групи згадані показники становили, відповідно: $14,23 \pm 0,67$ / $12,35 \pm 0,73$ мм рт.ст., $16,35 \pm 0,62$ / $15,16 \pm 0,78$ мм рт.ст., $12,20 \pm 0,77$ / $11,96 \pm 0,90$ мм рт.ст. (для всіх показників між групами $p > 0,05$) (Табл. 1). Виявлено, що серед хворих зі зниженою функцією ЩЗ (I) частки хворих із перевищенням цільових рівнів варіабельності САТ/ДАТдоб, САТ/ДАТд і САТ/ДАТн складала, відповідно $54,90 \pm 6,97$ / $54,90 \pm 6,97$ мм рт.ст., $68,63 \pm 6,50$ / $64,71 \pm 6,69$

мм рт.ст і $33,33 \pm 6,60$ / $56,86 \pm 6,94$ мм рт.ст, що перевищувало аналогічні показники в II групі (відповідно, $39,19 \pm 5,67$ / $43,24 \pm 5,76$ мм рт.ст., $67,57 \pm 5,44$ / $54,05 \pm 5,79$ мм рт.ст. і $18,92 \pm 4,55$ / $44,59 \pm 5,79$ мм рт.ст), $p > 0,05$.

Низкою досліджень підтверджено взаємозв'язок добового індексу АТ із серцево-судинними подіями, розвитком ІХС та смерті від її ускладнень [24]. Важливе прогностичне значення також має варіабельність САТ, що є предиктором розвитку гострих порушень коронарного кровообігу та коронарних подій [23]. Відповідно до сучасних рекомендацій, підвищення варіабельності АТ зазначають при коливанні САТ у денний і нічний час > 15 мм рт.ст., для ДАД > 14 мм рт.ст в денний і > 12 мм рт.ст. в нічний час [19]. ДІ АТ - це виражене у відсотках зниження АТ у пасивний період доби (у нічні години) порівняно з активним періодом. У нормі цей показник становить 10-20% і таких пацієнтів класифікують як "dipper". При наявності недостатнього зниження АТ уночі, коли добовий індекс становить 0-10%, пацієнтів відносять до класу "non-dipper". Окрім цього, виділяють категорію пацієнтів "night peaker", для яких є характерним стійке нічне підвищення АТ (ДІ менше 0%), що має особливо несприятливе прогностичне значення для таких хворих. При надмірному зниженні нічного АТ (ДІ більше 20%) хворих відносять до класу "over-dipper" [19].

Ми провели аналіз ступеня нічного зниження АТ за добовим індексом САТ та ДАТ серед обстежених хворих з ГКС. Виявлено достовірну різницю середніх показників ДІ САТ та ДІ ДАТ у групі хворих з гіпотиреозом (I) проти хворих з еутиреозом (II): ДІ САТ (I) = $2,52 \pm 1,25$ % проти ДІ САТ (II) = $5,99 \pm 0,98$, $p < 0,05$; та ДІ ДАТ (I) = $4,69 \pm 1,38$ % проти ДІ ДАТ (II) = $8,88 \pm 1,32$, $p < 0,05$ (Табл. 1). Питома вага осіб з формуванням добового профілю типу "dipper" (нормальний тип нічної зміни АТ) становила: $15,69$ % (I) проти $33,79$ % (II) (ДІ САТ) (Рис. 1), та $25,49$ % (I) проти $33,79$ % (II) (ДІ ДАТ) (Рис. 2). Частка хворих з недостатнім зниженням АТ та формуванням добового профілю типу "non-

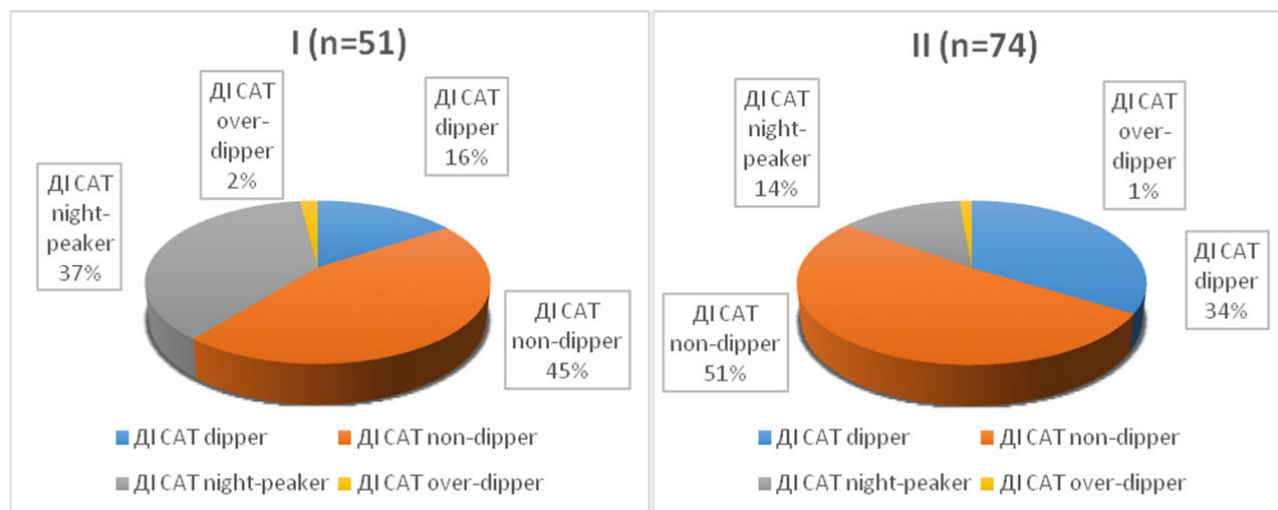


Рис. 1

Частка хворих з добовим профілем dipper/ non-dipper/ night-peaker/ over-dipper за ДІ САТ складала: 45,1% (I) проти 51,35% (II) (ДІ САТ), та 41,18% (I) проти 44,59% (II) (ДІ ДАТ). Однак, варто зазначити, що частка хворих з підвищенням нічного АТ та тенденцією до формування добового профілю "night-peaker" за ДІ САТ та ДІ ДАТ у хворих з гіпотиреозом (I) була достовірно вищою, ніж серед хворих з нормальною функцією ЩЗ (II), і становила: 37,25% (I) проти 13,51% (II) та 31,37% (I) проти 10,81% (II), відповідно. Частка хворих із надмірним зниженням нічного АТ та формуванням профілю "over-dipper" складала: 1,96% (I) проти 1,35% (II) (ДІ САТ), та 1,96% (I) проти 10,81% (II) (ДІ ДАТ).

Механізм впливу рівня ТТГ на форму-

вання добового профілю non-dipper та night-peaker на даний час остаточно нез'ясований. У нашому дослідженні встановлено, що підвищення рівня ТТГ, що є наслідком зниження у крові концентрації тироксину (Т4), ймовірно, супроводжується недостатнім зниженням САТ / ДАТ вночі (у 45% / 41%, відповідно) та навіть стійким нічним підвищенням САТ і ДАТ з формуванням профілю "night-peaker" (за ДІ САТ та ДІ ДАТ) у 37,25% і 31,37% хворих з ГКС зі зниженою функцією ЩЗ (I).

Подібні дані були отримані в одному із спостережливих досліджень Salih Inal та співавторів, під час якого було обстежено 109 пацієнтів з нормальним офісним АТ та мані-

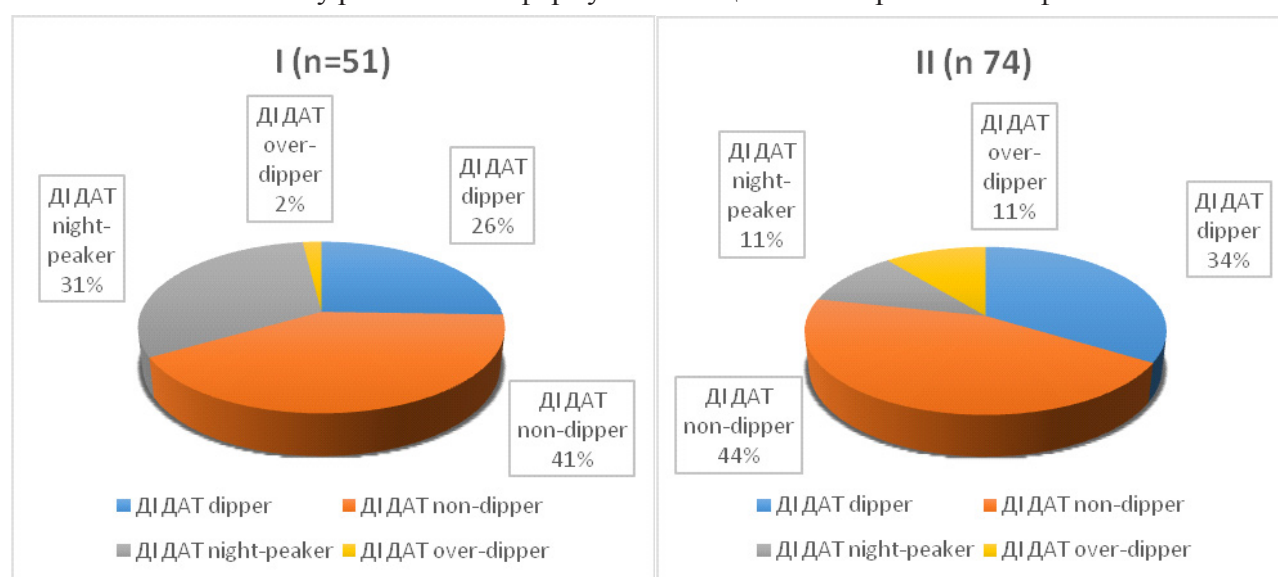


Рис. 2

Частка хворих з добовим профілем dipper/ non-dipper/ night-peaker/ over-dipper за ДІ ДАТ

фестним чи субклінічним гіпотиреозом. Із цих пацієнтів 95 були включені в дослідження. Групу контролю склали 75 здорових осіб відповідної статі та віку, з нормальним офісним АТ та без порушення функції ЩЗ. Одержані ними результати, свідчили, що кількість пацієнтів non-dipper за систолічним і діастолічним АТ була достовірно вищою у хворих з гіпотиреозом, порівняно з контрольною групою. У лінійному регресійному аналізі рівень ТТГ мав несприятливий зв'язок із показниками ДІ САТ та ДІ ДАТ [25].

Peng Cai та співавтори (2021) також заклали увагу на зв'язок дисфункції ЩЗ і добового профілю АТ. До дослідження було залучено 3078 дорослих в період з грудня 2017 по листопад 2019. Серед 1431 пацієнтів, включених у дане дослідження, 104 пацієнти мали субклінічний гіпотиреоз, а 1327 сформували групу хворих з еутиреозом. Для аналізу характеристик АТ проводили офісне вимірювання та ДМАТ. Отримані результати не виявили достовірної різниці між показниками офісних САТ і ДАТ між порівнюваними групами. Проте, під час аналізу таких показників ДМАТ, як САТ_д, САТ_н, САТ_{доб} і ДАТ, їх середні рівні були значно вищими у групі субклінічного гіпотиреозу, порівняно з пацієнтами без порушення функції ЩЗ. Після корекції на вік, стать, індекс маси тіла, отримані відмінності залишались статистично значущими. Вчені також зазначили, що частка хво-

рих з добовим профілем non-dipper була вищою у хворих з СГ, ніж у хворих з еутиреозом [26]. З іншого боку, у нашому дослідженні виявлено більш несприятливий зв'язок рівня ТТГ із показниками ДМАТ, а саме схильність до формування добового профілю night-peaker у хворих з гіпотиреозом.

Таким чином, отримані нами результати можуть свідчити про додатковий несприятливий вплив дисфункції ЩЗ на стан тонусу артеріальних судин (особливо вночі) та відповідно, - регуляцію АТ, що зумовлює надвисокий ризик ускладнень при перебігу ГКС.

Висновки

1. У групі пацієнтів з ГКС та зниженою функцією ЩЗ виявлено достовірно вищі середні рівні нічних показників АТ - САТ_н, ДАТ_н та ІЧ ДАТ_н, порівняно з хворими із нормальною функцією ЩЗ. При цьому частка хворих, чий середні рівні САТ та ДАТ в нічний час перевищували припустимі значення (САТ_н <120, ДАТ_н <70 мм рт.ст.), була достовірно більшою у групі хворих зі зниженою функцією ЩЗ (І), порівняно з групою хворих без порушення функції ЩЗ (ІІ).
2. У кожного третього пацієнта зі зниженою функцією ЩЗ (І) (37,25% за ДІ САТ, та 31,37% за ДІ ДАТ) спостерігається прогностично вкрай несприятливий добовий профіль АТ "night-peaker", що характеризується підвищенням, а не зниженням АТ вночі.

CHARACTERISTICS OF CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PROFILE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND THEIR ASSOCIATION WITH THYROID FUNCTION

Introduction

Despite the well-established key risk factors for coronary heart disease (CHD), including smoking, arterial hypertension (АHT), obesity, dyslipidemia, physical inactivity, etc., the study of the role of other factors [2] and concomitant diseases [3] that can contribute to coronary artery disease (CAD) and the development and progression of heart failure (HF) of ischemic origin continues to be relevant. This includes, in particular, thyroid dysfunction [8,9,10,11], which ranks first among all

endocrinopathies in Ukraine [1].

The scientific data published over the past two decades prove conclusively the fundamental role of thyroid hormones in the regulation of cardiovascular hemodynamics [12,13,14]. Thyroid hormones have a direct impact on all organs and tissues of the human body, especially on the myocardium. More specifically, thyroid hormones, due to the significant sensitivity of myocardial cells to them, have a direct impact on both diastolic relaxation and the contraction phase of the

individuals (40.8%) - hypothyroid patients (TSH level $>4 \mu\text{IU/ml}$), mean age - 62.51 ± 1.18 years old; Group II included 74 individuals (59.2%) - euthyroid patients (TSH level $0.4-4 \mu\text{IU/ml}$), mean age - 59.93 ± 1.08 years old. The serum-free thyroxine (FT4) levels were within the normal range in both groups. The proportion of individuals with hypertension was 100% in both groups. The average duration of hypertension was 10.28 ± 1.0 years (I) versus 8.38 ± 0.77 years (II), $p > 0.05$. The proportion of people with diabetes mellitus (DM) was $23.53 \pm 5.94\%$ (I) versus $24.32 \pm 4.99\%$ (II), $p > 0.05$. Average levels of the left ventricle (LV) ejection fraction (EF) were $53.0 \pm 11.2\%$ (I) versus $54.0 \pm 10.4\%$ (II), $p > 0.05$.

Non-ST-segment elevation ACS (NSTEMI-ACS) was diagnosed in accordance with clinical and medical history data, laboratory and instrumental research data (ECG, coronary angiogram) following the guidelines of the ESC working group on the management of ACS [27], Unified Clinical Practice Guidelines for Emergency, Primary, Secondary (Specialized), Tertiary (Highly Specialized) Care and Cardiac Rehabilitation "Non-ST-Segment Elevation ACS" (2021) and the order of the Ministry of Health of Ukraine of September 15, 2021, No. 1957 on Approval of the Unified Clinical Practice Guidelines for Emergency, Primary, Secondary (Specialized), Tertiary (Highly Specialized) Care and Cardiac Rehabilitation "Non-ST-Segment Elevation ACS" [6]. The diagnosis of ST-segment elevation ACS (STEMI-ACS) was verified based on clinical and medical history data, laboratory and instrumental research data (ECG, coronary angiogram) following the guidelines of the ESC working group on the management of ACS [28], Unified Clinical Practice Guidelines for Emergency, Primary, Secondary (Specialized), Tertiary (Highly Specialized) Care and Cardiac Rehabilitation "ST-Segment Elevation ACS" (2021) and the order of the Ministry of Health of Ukraine of September 14, 2021, No. 1936 on Approval of the Unified Clinical Practice Guidelines for Emergency, Primary, Secondary (Specialized), Tertiary (Highly Specialized) Care and Cardiac Rehabilitation "ST-Segment Elevation ACS" [7]. The results of a

detailed assessment according to the ACS protocols showed that among all enrolled patients with ACS, the proportion of individuals with unstable angina (UA) was 28.8%, and with myocardial infarction (MI) - 71.2%. In particular, in Group I, the proportion was 23.53% and 76.47% respectively; in Group II, the proportion was 32.43%, and 67.57% respectively, $p > 0.05$ between Groups I and II. The proportion of patients who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) - stenting of the coronary arteries (CA) - was $70.59 \pm 6.38\%$ (I) versus $62.16 \pm 5.64\%$ (II), $p > 0.05$.

The circadian BP monitoring was carried out using the Biomed BAT41-2 device with an upper arm cuff after stabilization of the patient's condition (on the second day of hospital admission). The BP monitoring lasted for 24 hours. The interval between BP measurements in the daytime (07:00 - 21:59) was 15 minutes, and at nighttime (22:00 - 06:59) - 30 minutes. The following indicators have been determined: systolic BP (SBP) - daytime, nighttime, and average daily (24 hours) (SBPd, SBPn, and SBPav); diastolic BP (DBPd, DBPn, and DBPav); pulse BP (PBPd, PBPn, and PBPav); time index (TI) for SBPd, SBPn, and SBPav (SBPd TI, SBPn TI, and SBPav TI) and DBP (DBPd TI, DBPn TI, and DBPav TI); variability of SBPd, SBPn, and SBPav (SBPd var, SBPn var, and SBPav var) and DBP (DBPd var, DBPn var, and DBPav var); average daily index for SBP (SBP AvDI) and DBP (DBP AvDI); average daily heart rate (HRav).

To study thyroid function in patients enrolled, TSH and FT4 levels were determined by chemiluminescent immunoassay method on the ARCHITECT iSystem analyzer using reagent kits for the quantitative determination of TSH (ARCHITECT TSH) and FT4 (ARCHITECT Free T4). Thyroid function was assessed according to the guidelines of the American Thyroid Association and the European Thyroid Association, according to which a TSH level of 0.4 to $4.0 \mu\text{IU/ml}$ is considered to be within the reference range [20,21,22].

The study did not include patients who

Table 1

Circadian BP monitoring indicators in the Group of hypothyroid (I) and euthyroid (II) patients with ACS

Indicators	I (n = 51)	II (n = 74)
SBPav, mmHg	127,87±2,44	123,50±2,08
SBPd, mmHg	128,67±2,38	125,35±2,11
SBPn, mmHg	125,44±2,98	117,58±2,26*
DBPav, mmHg	76,35±1,54	74,48±1,41
DBPd, mmHg	77,22±1,51	76,07±1,44
DBPn, mmHg	73,65±1,91	69,12±1,62*
PBPav, mmHg	51,55±1,71	49,02±1,04
PBPd, mmHg	51,48±1,68	49,28±1,02
PBPn, mmHg	51,73±1,97	48,62±1,26
SBPav TI, %	39,82±4,41	31,22±3,76
SBPd TI, %	28,54±4,22	24,13±3,36
SBPn TI, %	53,32±5,71	41,49±5,05
DBPav TI, %	27,43±3,47	22,91±3,10
DBPd TI, %	20,22±3,10	20,59±3,11
DBPn TI, %	42,47±4,60	28,16±3,60**
SBPav var, mmHg	15,43±0,64	14,23±0,67
SBPd var, mmHg	16,19±0,93	16,35±0,62
SBPn var, mmHg	14,07±1,29	12,20±0,77
DBPav var, mmHg	13,27±0,68	12,35±0,73
DBPd var, mmHg	15,65±0,73	15,16±0,78
DBPn var, mmHg	13,52±0,91	11,96±0,90
HRav, bpm	71,11±1,58	69,24±1,28
SBP AvDI, %	2,52±1,25	5,99±0,98*
DBP AvDI, %	4,69±1,38	8,88±1,32*

* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, significance of differences between the compared groups

have a TSH level $< 0.4 \mu\text{IU/ml}$, underwent thyroid surgery (thyroid lobectomy, condition after the thyroidectomy), with a history of neck irradiation or radioiodine therapy, suffering from infectious, oncological, or hematologic diseases, adrenal gland disorders, acute somatic symptom disorders in the exacerbation phase and the decompensation stage (severe renal, hepatic, or respiratory failure), arrhythmias with severe hemodynamic disorders, decompensated diabetes, mental illnesses, or comatose states of any etiology.

All the patients have signed an Informed Voluntary Consent to participate in the research. The statistical processing of the results was carried out using the Microsoft Office Excel 2021 application. The reliability of the results was assessed using the Student's t-test (normal distribution). The data are presented as mean and standard deviation ($M \pm m$). The difference in indicators was considered significant at a significance level of $> 95\%$ ($p < 0.05$).

Results and Discussion

In both groups of examined patients with ACS at the study initiation, after stabilization of the patients' condition, the average daily and mean daytime levels of SBP/DBP did not exceed the permissible values and were, respectively, average daily indicators: $127.87 \pm 2.44 / 76.35 \pm 1.54$ (I) and $123.50 \pm 2.08 / 74.48 \pm 1.41$ mm Hg (II) ($p > 0.05$), mean daytime indicators: $128.67 \pm 2.38 / 77.22 \pm 1.51$ (I) and $125.35 \pm 2.11 / 76.07 \pm 1.44$ mm Hg (II) ($p > 0.05$) (Table 1). The proportion of patients with average daily SBP/DBP levels above target ones ($> 130/80$ mm Hg) among the examined individuals in Group I was respectively: $37.25 \pm 6.77 / 35.29 \pm 6.69\%$, while among Group II patients - $37.84 \pm 5.64 / 28.38 \pm 5.24\%$, $p > 0.05$ (Table 2). Mean daytime SBP/DBP levels above optimal ones ($> 135/85$ mm Hg) among Group I patients were found in $27.45 \pm 6.25 / 21.57 \pm 5.76\%$, while in Group II patients, respectively - $27.03 \pm 5.16 / 14.86 \pm 4.14\%$, $p > 0.05$. At the same time, mean nighttime SBP and DBP levels were significantly higher in hypothyroid patients (Group I) compared to Group II patients: SBPn - by 6.27%

Table 2

The proportion of patients with CBPM indicators exceeding the permissible values among hypothyroid (Group I) and euthyroid (Group II) patients with ACS

Indicators	I (n = 51)	II (n = 74)
SBPav, > 130 mmHg, %	$37,25 \pm 6,77$	$37,84 \pm 5,64$
SBPd, > 135 mmHg, %	$27,45 \pm 6,25$	$27,03 \pm 5,16$
SBPn, > 120 mmHg, %	$60,78 \pm 6,84$	$41,89 \pm 5,74^*$
DBPav, > 80 mmHg, %	$35,29 \pm 6,69$	$28,38 \pm 5,24$
DBPd, > 85 mmHg, %	$21,57 \pm 5,76$	$14,86 \pm 4,14$
DBPn, > 70 mmHg, %	$60,78 \pm 6,84$	$40,54 \pm 5,71^*$
PBPav, > 45 mmHg, %	$66,67 \pm 6,60$	$60,81 \pm 5,67$
PBPd, > 45 mmHg, %	$62,75 \pm 6,77$	$70,27 \pm 5,31$
PBPn, > 45 mmHg, %	$68,63 \pm 6,50$	$55,41 \pm 5,78$
SBPav TI, $> 25\%$, %	$66,67 \pm 6,60$	$50,00 \pm 5,81$
SBPd TI, $> 25\%$, %	$39,22 \pm 6,84$	$35,14 \pm 5,55$
SBPn TI, $> 25\%$, %	$68,63 \pm 6,50$	$51,35 \pm 5,81^*$
DBPav TI, $> 25\%$, %	$45,10 \pm 6,97$	$32,43 \pm 5,44$
DBPd TI, $> 25\%$, %	$31,37 \pm 6,50$	$29,73 \pm 5,31$
DBPn TI, $> 25\%$, %	$66,67 \pm 6,60$	$45,95 \pm 5,79^*$
SBPav var, > 15 mmHg, %	$54,90 \pm 6,97$	$39,19 \pm 5,67$
SBPd var, > 15 mmHg, %	$68,63 \pm 6,50$	$67,57 \pm 5,44$
SBPn var, > 15 mmHg, %	$33,33 \pm 6,60$	$18,92 \pm 4,55$
DBPav var, > 13 mmHg, %	$54,90 \pm 6,97$	$43,24 \pm 5,76$
DBPd var, > 14 mmHg, %	$64,71 \pm 6,69$	$54,05 \pm 5,79$
DBPn var, > 12 mmHg, %	$56,86 \pm 6,94$	$44,59 \pm 5,79$
HRav, bpm, > 80 bpm, %	$17,65 \pm 5,34$	$14,86 \pm 4,14$

* - $p < 0.05$

(125.44±2.98 mm Hg (I) versus 117.58±2.26 (II), $p<0.05$), DBPn - by 6.15% (73.65±1.91 mm Hg (I) versus 69.12±1.62 (II), $p<0.05$). The proportion of individuals with excess SBPn (>120 mm Hg) in the Group of hypothyroid patients (I) was also significantly higher (by 18.89%) than in the Group of euthyroid patients (II) - 60.78±6.84%, $p<0.05$. The proportion of patients with excess DBPn (>70 mm Hg) in examined patients in Group I was also 60.78%±6.84, being significantly higher (20.24%) compared to Group II patients, $p<0.05$. That is, in two out of three hypothyroid patients the required reduction in nighttime SBP and DBP is not achieved even with stabilization of the patients' condition.

Along with that, the registered mean pulse pressure (PP) levels exceeded the permissible values (PP<45 mm Hg [19]) in both groups, being higher in Group I individuals: 51.73±1.97 (nighttime) - 51.48±1.68 (daytime) in Group I patients and 48.62±1.26 - 49.28±1.02 mm Hg - in Group II patients, respectively.

According to new clinical practice guidelines, a TI level excess of more than 25% in hypertensive patients already receiving antihypertensive therapy indicates its failure and poor blood pressure control [19]. The patients enrolled were administered antihypertensive drugs in individually tailored dosage regimes: some of them -even before hospitalization, but all of them - after the therapy correction at the beginning of hospitalization. SBPav TI, SBPd TI, SBPn TI, and DBPav TI levels in examined patients in Group I were found to be above optimal ones: 39.82±4.41%, 28.54±4.22%, 53.32±5.71%, and 27.43±3.47%, respectively. The proportion of individuals among hypothyroid patients (I) with SBPav TI, SBPd TI, and DBPav TI levels above target ones was respectively: 66.67±6.60%, 39.22±6.84%, and 45.10±6.97% ($p>0.05$ compared to the same indicators in Group II). The proportion of individuals with SBPn TI levels above optimal ones was also significantly higher (by 17.28%) than in the Group of euthyroid patients (II) - 68.63±6.50%, $p<0.05$. The mean DBPd TI level did not exceed 25%: 20.22±3.10%. At the same

time, the proportion of patients with DBPd TI levels above optimal ones (> 25%) was 31.37±6.50%.

In Group II patients, SBPd TI, DBPav, and DBPd TI mean levels were within the normal range: 24.13±3.36%, 22.91±3.10%, and 20.59±3.11%, respectively, ($p>0.05$ compared to the same indicators in Group I). The proportion of individuals among euthyroid patients (II) with the said TI indicators' levels above target ones was respectively: 35.14±5.55%, 33.78±5.44%, and 29.73±5.31%, $p>0.05$. Mean TI levels above optimal ones in Group II patients were found for SBPav TI and SBPn TI: 31.22±3.76 and 41.49±5.05%. As for the mean DBPn TI value, it turned out to be significantly higher in the Group of hypothyroid patients (I) compared to the Group of euthyroid patients (II) - by 33.69% (42.47±4.60% (I) versus 28.16±3.60% (II), $p<0.01$). The proportion of individuals with DBPn TI levels above optimal ones was also significantly higher (by 20.72%) than in the Group of euthyroid patients (II) - 66.67±6.60% (I) versus 45.95±5.79% (II), $p<0.05$. That is, at the beginning of the study, even with appropriate treatment, nighttime SBP and DBP indicators remained above permissible values in 2/3 of hypothyroid individuals with ACS (Group I). In more than 60% of the examined patients, similar trends were found for SBPn TI and DBPn TI. In euthyroid individuals (Group II), a more favorable situation was observed.

The average daily variability of SBP/DBP in Group I patients was 15.43±0.64 / 13.27±0.68 mm Hg, the mean daytime variability of SBP/DBP was 16.19±0.93 / 15.65±0.73 mm Hg, and mean nighttime variability of SBP/DBP was 14.07±1.29 / 13.52±0.91 mm Hg. The said indicators in examined patients in Group II were, respectively: 14.23±0.67 / 12.35±0.73 mm Hg, 16.35±0.62 / 15.16±0.78 mm Hg, 12.20±0.77 / 11.96±0.90 mm Hg (for all indicators between the Groups $p>0.05$) (Table 1). Among hypothyroid patients (I), the proportions of patients with the variability of SBP/DBPav, SBP/DBPd, and SBP/DBPn above target ones were found to be 54.90±6.97 / 54.90±6.97 mm Hg, 68.63±6.50 / 64.71±6.69 mm Hg, and 33.33±6.60 / 56.86±6.94

mm Hg, respectively, which exceeded the same indicators in Group II patients (39.19 ± 5.67 / 43.24 ± 5.76 mm Hg, 67.57 ± 5.44 / 54.05 ± 5.79 mm Hg, and 18.92 ± 4.55 / 44.59 ± 5.79 mm Hg, respectively), $p > 0.05$.

A number of studies have confirmed the relationship between the average daily BP index and cardiovascular events, the development of CHD, and death from its complications [24]. Of particular prognostic significance also is SBP variability - the predictor of the development of acute coronary circulatory disorders and coronary events [23]. According to new clinical practice guidelines, an increase in BP variability is noted when fluctuations of daytime and nighttime SBP are > 15 mm Hg: for daytime DBP > 14 mm Hg and for nighttime DBP > 12 mm Hg [19]. BP AvDI is a percentage reduction in blood pressure during the passive period of the day (nighttime) compared to the active period. Normally, it is a 10-20% reduction, and patients with such indicators are categorized as dippers. An insufficient blood pressure reduction at night, when the daily index is 0-10%, categorizes patients as non-dippers. In addition, there is a category of night-peakers, characterized by a persistent increase in nighttime BP (AvDI is less than 0%), which suggests a particularly unfavorable prognostic value for such patients. An excessive reduction in nighttime blood pressure (AvDI more than 20%) categorizes patients as over-dippers [19].

We have analyzed the degree of nighttime BP reduction using the daily index of SBP and DBP in the examined patients with ACS. Significant difference was detected between mean SBP AvDI and DBP AvDI indicators in hypothyroid patients (I) versus euthyroid patients (II): SBP AvDI (I) = $2.52 \pm 1.25\%$ versus SBP AvDI (II) = 5.99 ± 0.98 , $p < 0.05$; and DBP AvDI (I) = $4.69 \pm 1.38\%$ versus DBP AvDI (II) = 8.88 ± 1.32 , $p < 0.05$ (Table 1). The proportion of patients with developed dipper circadian profile (normal nighttime changes in BP) was 15.69% (I) versus 33.79% (II) (SBP AvDI) (Fig. 1) and 25.49% (I) versus 33.79% (II) (DBP AvDI) (Fig. 2). The proportion of patients with insufficient BP reduction at night and developed non-dipper circadian profile was 45.1% (I) versus 51.35% (II) (SBP AvDI) and 41.18% (I) versus 44.59% (II) (DBP AvDI). However, it should be noted that the proportion of patients with increased nighttime BP and a tendency to develop a night-peaker circadian profile, according to SBP AvDI and DBP AvDI, among hypothyroid patients (I) was significantly higher than among euthyroid patients (II): 37.25% (I) versus 13.51% (II) and 31.37% (I) versus 10.81% (II), respectively. The proportion of patients with excessive reduction in nighttime BP and developed over-dipper circadian profile was 1.96% (I) versus 1.35% (II) (SBP AvDI) and 1.96% (I) versus 10.81% (II) (DBP AvDI).

The mechanism of the effect of TSH level

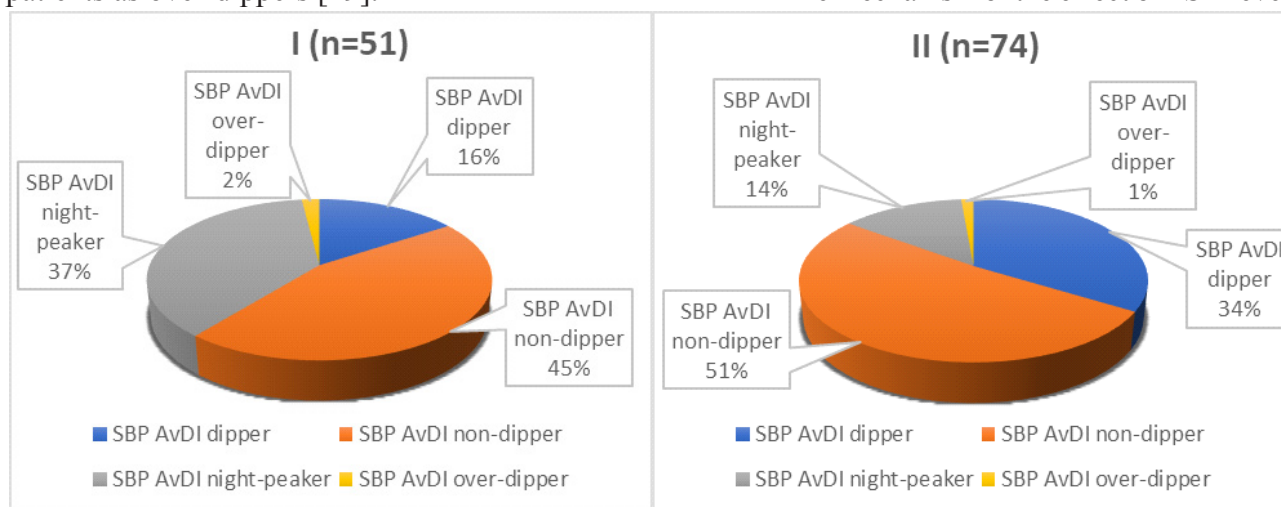


Fig. 1

The proportion of patients with dipper/ non-dipper/ night-peaker/ over-dipper circadian profile, according to SBP AvDI

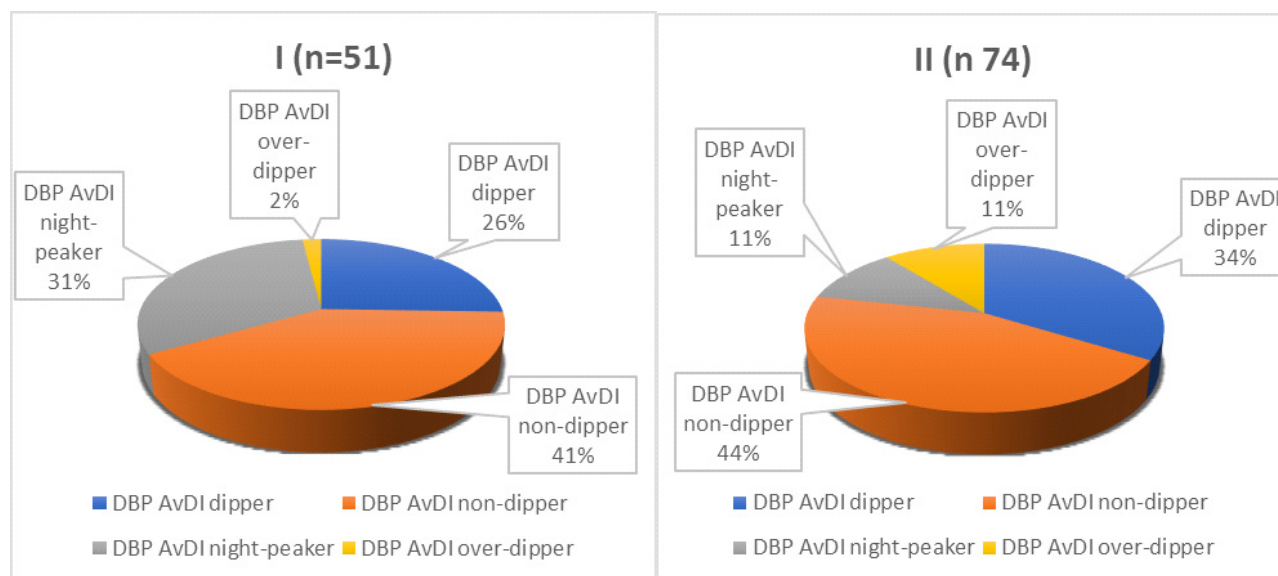


Fig. 2

The proportion of patients with dipper/ non-dipper/ night-peaker/ over-dipper circadian profile, according to DBP AvDI

on the development of the non-dipper and night-peaker circadian profiles is not yet fully understood. Our study found that an increase in TSH levels, which is a consequence of a decrease in the concentration of thyroxine (T4) in the blood, is probably accompanied by an insufficient SBP/DBP reduction at night (by 45%/41%, respectively) and even a persistent increase in nighttime SBP and DBP with the development of the night-peaker circadian profile (according to SBP AvDI and DBP AvDI) in 37.25% and 31.37% of hypothyroid patients with ACS (I).

Similar data were obtained in one of the observational studies by Salih Inal et al., in which 109 patients with normal office BP and overt and subclinical hypothyroidism were examined, and 95 of these patients were included in the study. The control group consisted of 75 gender- and age-matched euthyroid individuals with normal office BP. The results they obtained indicated that the number of non-dipper patients according to systolic and diastolic BP was significantly higher in patients with hypothyroidism compared to the control group. In linear regression analysis, TSH level had an adverse relationship with SBP AvDI and DBP AvDI indicators [25].

Peng Cai et al. (2021) also focused on the association between thyroid dysfunction and

the circadian BP profile. The study recruited 3078 adults between December 2017 and November 2019. Among 1431 enrolled patients, 104 patients had subclinical hypothyroidism, and 1327 were in the euthyroid group of patients. Office blood pressure measurement and CPBM were carried out to analyze the characteristics of BP. There was no significant difference in office SBP and DBP between the compared groups. However, when analyzing such CBPM indicators as SBPd, SBPn, SBPav, and DBP, mean levels thereof were significantly higher in the subclinical hypothyroidism group than those in the euthyroid group. After adjusting for age, sex, and BMI, the above differences were still statistically significant. The scientists also noted that the proportion of patients with a non-dipper profile was higher in patients with subclinical hypothyroidism than in euthyroid patients [26]. On the other hand, our study revealed a more adverse relationship between TSH levels and CBPM parameters, namely a tendency to develop a night-peaker circadian profile in hypothyroid patients.

Our findings thus may signal an additional adverse effect of thyroid dysfunction on arterial tone (especially at night) and, accordingly, BP regulation, which brings about a high risk of complications of ACS.

Conclusions

1. Mean nighttime BP indicator (SBPn, DBPn, and DBPn TI) levels were significantly higher in the Group of hypothyroid patients with ACS, compared to euthyroid patients. In addition, the proportion of patients whose mean nighttime SBP and DBP levels exceeded the permissible values (SBPn<120, DBPn<70 mm Hg) was significantly higher in the Group of hypothyroid patients (I) compared to the Group of euthyroid patients (II).

2. Every third hypothyroid patient (I) (SBPAvDI: 37.25% and DBP AvDI: 31.37%) had a night-peaker circadian BP profile, characterized by nighttime BP increase instead of reduction, which suggests an extremely unfavorable prognosis.

References

1. Reference book of the main indicators of the endocrinology service in Ukraine for 2015 // Endocrinology. - 2016. - Vol. 21, No 1 (Appendix 1). - 40 p. [in Ukrainian].
2. Dyachuk D.D., Moroz G.Z., Gidzinska I.M., Lasitsia T.S. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in Ukraine: a modern view of the problem. Ukrainian Journal of Cardiology, 2018, 1: 91-101. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2018_1_12 [in Ukrainian].
3. Kuznetsova L.P., Bogoslav T.V., Reshetilov Yu.I., Bondar M.V. Peculiarities of management of patients with comorbid pathology in the internal medicine clinic // Zaporozhye medical journal. - 2015. - Vol. 5 (92). - P. 69-73. DOI: 10.14739/2310-1210.2015.5.53736 [in Ukrainian].
4. Mitchenko O.I., Logvynenko A.O., Romanov V.Yu. Daily blood pressure profile and structural and functional state of the myocardium in patients with metabolic syndrome and thyroid dysfunction, optimization of treatment. Ukrainian Journal of Cardiology. 2010. No 4. P. 70-77 [in Ukrainian].
5. Mitchenko O.I. Optimization of the treatment of dyslipidemia and carbohydrate metabolism disorders in patients with arterial hypertension with metabolic syndrome and thyroid dysfunction / O.I. Mitchenko, A.O. Logvinenko, V.Yu. Romanov // Ukrainian Journal of Cardiology. - 2010. - No. 1. - P. 73-80 [in Ukrainian].
6. Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and cardiac rehabilitation: acute coronary syndrome without ST segment elevation: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 15, 2021. No. 1957. Kyiv, 2021 [in Ukrainian].
7. Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and cardiac rehabilitation: acute coronary syndrome with ST-segment elevation: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 14, 2021. No. 1936. Kyiv, 2021 [in Ukrainian].
8. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation. 2007 Oct 9;116(15):1725-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326. Erratum in: Circulation. 2008 Jan 22;117(3):e18. PMID: 17923583.
9. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. Thyroid. 2002 Jun;12(6):447-52. doi: 10.1089/105072502760143809. PMID: 12165105.
10. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med. 2001 Feb 15;344(7):501-9. doi: 10.1056/NEJM200102153440707. PMID: 11172193.
11. Duntas LH, Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. Eur Endocrinol. 2014 Aug;10(2):157-160. doi: 10.17925/EE.2014.10.02.157. Epub 2014 Aug 28. PMID: 29872482; PMCID: PMC5983087.
12. Pantos CI, Malliopolou VA, Mourouzis IS, Karamanoli EP, Paizis IA, Steimberg N, Varonos DD, Cokkinos DV. Long-term thyroxine administration protects the heart in a pattern similar to ischemic preconditioning. Thyroid. 2002 Apr;12(4):325-9. doi: 10.1089/10507250252949469. PMID: 12034058.
13. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH. Thyroid hormones and the heart. Horm Mol Biol Clin Invest. 2014 Apr;18(1):15-26. doi: 10.1515/hmbci-2013-0059. PMID: 25389997.
14. Cappola AR, Desai AS, Medici M, Cooper LS, Egan D, Sopko G, Fishman GI, Goldman S, Cooper DS, Mora S, Kudenchuk PJ, Hollenberg AN, McDonald CL, Ladenson PW. Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. Circulation. 2019 Jun 18;139(25):2892-2909. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859. Epub 2019 May 13. PMID: 31081673; PMCID: PMC6851449.
15. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. Curr Probl Cardiol. 2016 Feb;41(2):65-92. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002. Epub 2015 Apr 23. PMID: 26792255.
16. Abreu IM, Lau E, de Sousa Pinto B, Carvalho D. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. Endocr Connect. 2017 Apr;6(3):188-199. doi: 10.1530/EC-17-0028. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28249936; PMCID: PMC5428911.
17. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA,

- Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 22;304(12):1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361. PMID: 20858880; PMCID: PMC3923470.
18. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, Pedersen OD, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul;99(7):2372-82. doi: 10.1210/jc.2013-4184. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24654753.
19. Solomenchuk TM, Slaba NA, Chngryan GV, Protsko VV, Bedzai AO. Optimization of treatment for patients with progressive angina: possibilities of metabolic therapy. *Cardiology: from science to practice*. 2016;22(3):89-104.
20. Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, Torlinska B, Boelaert K, Sumilo D, Price M, Thomas GN, Toulis KA, Nirantharakumar K. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ*. 2019 Sep 3;366:l4892. doi: 10.1136/bmj.l4892. PMID: 31481394; PMCID: PMC6719286.
21. Biondi B, Bartalena L, Cooper SD, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015;4:149- 163.
22. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24783053; PMCID: PMC3923601.
23. Kario K. Morning surge and variability in blood pressure: a new therapeutic target? *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):485-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000158313.57142.3f. Epub 2005 Feb 21. PMID: 15723963.
24. Elcik D, Duran M, Kelesoglu S, Cetinkaya Z, Boylug S, Yurt R, Dogan A, Inanc MT, Kalay N. Effect of nondipper hypertension on coronary artery disease progression in patients with chronic coronary syndrome. *Turk J Med Sci*. 2021 Jun 28;51(3):1273-1280. doi: 10.3906/sag-2011-225. PMID: 33453712; PMCID: PMC8283452.
25. Inal S, Karakoc MA, Kan E, Ebinc FA, Toruner FB, Aslan M. The effect of overt and subclinical hypothyroidism on the development of non-dipper blood pressure. *Endokrynol Pol*. 2012;63(2):97-103. PMID: 22538747.
26. Cai P, Peng Y, Chen Y, Wang Y, Wang X. Blood pressure characteristics of subclinical hypothyroidism: an observation study combined with office blood pressure and 24-h ambulatory blood pressure. *J Hypertens*. 2021 Mar 1;39(3):453-460. doi: 10.1097/HJH.0000000000002655. PMID: 32941202; PMCID: PMC7928215.
27. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
28. Ibanez B, James S, Agewall S et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.