



**Uniwersytet Rzeszowski
Kolegium Nauk Medycznych**

Lek. Mariusz Wójcik

**Wewnątrzszpitalny przebieg chorób
sercowo-naczyniowych u pacjentów
ze współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Przybylski

Promotor pomocniczy:

Dr n. med. Rafał Kurianowicz

Rzeszów 2023

*Moim Promotorom,
Panu Prof. dr. hab. n. med. Andrzejowi Przybylskiemu
oraz Panu dr. n. med. Rafałowi Kurianowiczowi za wyznaczenie drogi, motywacje,
zaangażowanie i cenne wskazówki, dzięki którym niniejsza praca mogła powstać.*

Mojej Żonie Joannie za nieustające wsparcie.

Spis treści:

Spis treści.....	3
1. Wprowadzenie.....	4
2. Wykaz i punktacja publikacji wchodzących w skład rozprawy.....	5
3. Całkowity dorobek naukowy.....	6
4. Wykaz skrótów.....	7
5. Wstęp.....	8
6. Założenia i cele pracy.....	9
7. Materiał i metody badawcze.....	10
8. Wyniki.....	11
9. Wnioski.....	13
10. Streszczenie w języku polskim.....	14
11. Streszczenie w języku angielskim.....	18
12. Piśmiennictwo.....	19
13. Publikacje - załączniki.....	20
14. Oświadczenia współautorów prac.....	47

1. Wprowadzenie

Niniejsza rozprawa doktorska pt.: *„Wewnątrzszpitalny przebieg chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2”* powstała w oparciu o monotematyczny cykl czterech artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych, spośród których 3 są czasopismami międzynarodowymi, recenzowanymi i indeksowanymi w bazie PubMed.

2. Wykaz i punktacja publikacji wchodzących w skład rozprawy

1. **Wójcik M**, Gąsior A, Karpiak J, Chlebuś M, Romanek J, Rak M, Kolowca M, Widenka K, Przybylski A. Treatment outcomes of COVID-19 infected patients in bi-disciplinary cardiological and cardiac surgery ward. *Kardiol Pol (Polish Heart Journal)*. 2021.
2. **Wójcik M**, Karpiak J, Zaręba L, Przybylski A. High in-hospital mortality and prevalence of cardiogenic shock in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and concomitant COVID-19. *Advances in Interventional Cardiology / Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2023. doi:10.5114/aic.2023.124212.
3. **Wójcik M**, Karpiak J, Zaręba L, Przybylski A. The GRACE risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and concomitant COVID-19. *Arch Med Sci – Atheroscler Dis*. 2022 Aug 10;7(1):116–23.
4. **Wójcik M**, Wilczyńska A, Chlebuś M, Przybylski A. Electrotherapy and electrophysiology problems of COVID-19 infected patients in bi-disciplinary cardiological and cardiac surgery ward. *W Dobrym Rytmie*. 2022;4(61):14–8.

Nr publikacji	IF	MEiN
1	3,71	100
2	1,06	40
3	-	5
4	-	20
Łącznie	4,77	165

3. Całkowity dorobek naukowy

1. Wójcik M, Karpiak J, Zaręba L, Przybylski A. High in-hospital mortality and prevalence of cardiogenic shock in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and concomitant COVID-19. *Advances in Interventional Cardiology/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2023. doi:10.5114/aic.2023.124212.
2. Wójcik M, Wilczyńska A, Chlebuś M, Przybylski A. Electrotherapy and electrophysiology problems of COVID-19 infected patients in bi-disciplinary cardiological and cardiac surgery ward. *W Dobrym Rytmie*. 2022;4(61):14–8.
3. Wójcik M, Karpiak J, Zaręba L, Przybylski A. The GRACE risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and concomitant COVID-19. *Arch Med Sci – Atheroscler Dis*. 2022 Aug 10;7(1):116–23.
4. Wójcik M, Gąsior A, Karpiak J, Chlebuś M, Romanek J, Rak M, Kolowca M, Widenka K, Przybylski A. Treatment outcomes of COVID-19 infected patients in bi-disciplinary cardiological and cardiac surgery ward. *Kardiol Pol (Polish Heart Journal)*. 2021.
5. Wójcik M, Zaręba L, Undas A. Prothrombotic fibrin clot properties are associated with post-discharge venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Thromb Res*. 2019 Oct 1;182:141–9.
6. Wójcik M, Daszyk-Wójcik J, Skoczyński K. Evaluation of platelet indexes as potential biomarkers of suspected pulmonary embolism. *Eur J Clin Exp Med*. 2019;17(2):113–7.
7. Wójcik M, Kostkiewicz M, Kuźniar J, Przybylski A. Synchroniczne występowanie śluzaka lewego przedsionka i hamartoma płuca – opis przypadku. *Kardiologia w Praktyce*. 2017.
8. Komajda M, Cosentino F, Ferrari R, et al. The ESC-EORP Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Long Term (CICD LT) registry. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(1):28–33.
9. Komajda M, Cosentino F, Ferrari R, et al. Profile and treatment of chronic coronary syndromes in European Society of Cardiology member countries: The ESC EORP CICD-LT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(4):432–45.
10. Kerneis M, Cosentino F, Ferrari R, et al. Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: the ESC-EORP CICD-LT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Nov 8;29(15):1945–54.

Łączna punktacja publikacji:

IF = 31,75 pkt; MEiN = 605 pkt.

4. Wykaz skrótów

ACEI	<i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i> (inhibitor konwertazy angiotensyny);
ARB	<i>angiotensin II receptor blocker</i> (antagonista receptora angiotensyny II);
AUC	<i>area under the curve</i> (pole pod krzywą);
CI	<i>confidence interval</i> (przedział ufności);
COVID-19	<i>coronavirus disease</i> (choroba koronawirusowa);
GRACE	<i>The Global Registry of Acute Coronary Events</i> (Globalny Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych);
hsCRP	<i>high-sensitivity C-reactive protein</i> (wysokoczule białko C-reaktywne);
hs-TnI	<i>high sensitivity troponin I</i> (wysokoczula troponina I);
LVEF	<i>left ventricular ejection fraction</i> (frakcja wyrzutowa lewej komory);
NT-pro-BNP	<i>N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide</i> (N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B);
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> (reakcja łańcuchowej polimerazy)
PCT	<i>procalcitonin</i> (prokalcytonina);
SD	<i>standard deviation</i> (odchylenie standardowe);
STEMI	<i>ST-segment elevation myocardial infarction</i> (zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST);
TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
WBC	<i>white blood cell</i> (białe krwinki);

5. Wstęp

Pod koniec 2019 roku w Chinach pojawił się nowy patogen pod postacią wirusa SARS-CoV-2, którego rozprzestrzenianie się doprowadziło do powstania światowej pandemii począwszy od 2020 roku i gwałtownych zmian w organizacji opieki zdrowotnej^[1]. Bardzo szybko okazało się, że choroba koronawirusowa (COVID-19) ma związek z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, które stanowią najczęstszą przyczynę hospitalizacji i zgonów w Polsce i na świecie^[2-4]. Ewoluujące koncepcje patogenności wirusa prowadziły przez atypowe zapalenie płuc, uszkodzenie śródbłonna, aż do mikroangiopatii powodującej uszkodzenie wielonarządowe i różnorodny obraz kliniczny^[5,6]. Pojawiło się również kilka hipotez dotyczących przyczyn uszkodzenia mięśnia sercowego towarzyszącego tej jednostce chorobowej^[7]. Dotyczą one m.in. niedotlenienia, burzy cytokinowej, powikłań farmakoterapii, zaburzeń elektrolitowych, zapalenia mięśnia sercowego, kardiomiopatii takotsubo czy też niedokrwienia mięśnia sercowego spowodowanego pęknięciem blaszki miażdżycowej lub wzmożonej trombogenności^[8]. Nowy, nieznanym dotychczas patogen i zarysowujący się jego związek z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz funkcjonowanie ochrony zdrowia w skrajnie odmiennych niż dotychczas warunkach doprowadziły do powstania koncepcji tej rozprawy doktorskiej.

6. Założenie i cele pracy

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była prezentacja charakterystyki klinicznej pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi i współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2, którzy wymagali hospitalizacji w trakcie trwania pandemii w oddziale o profilu kardiologicznym oraz poszukiwanie czynników ryzyka złego rokowania w tej grupie chorych. Ocenie poddane zostały dane demograficzne, przyczyny hospitalizacji, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, choroby współistniejące, wyniki badań laboratoryjnych, frakcja wyrzutowa lewej komory, obraz angiograficzny naczyń wieńcowych, farmakoterapia i przeprowadzona została szczegółowa analiza zabiegów z zakresu kardiologii inwazyjnej, elektrofizjologii i elektroterapii. Głównym punktem końcowym była śmiertelność wewnątrzszpitalna (z dowolnej przyczyny) z uwzględnieniem skali ryzyka GRACE dla ostrych zespołów wieńcowych. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały obecność wstrząsu kardiogenego i konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej. Porównano grupy pacjentów, którzy nie przeżyli, z ozdrowieńcami. Grupą kontrolną w przypadku chorych z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST była grupa pacjentów hospitalizowanych w tym samym czasie (a więc z podobnym dostępem do opieki medycznej w czasach pandemii) bez współistniejącego zakażenia SARS-CoV-2.

7. Materiał i metody badawcze

23 października 2020 roku z uwagi rosnącą liczbę zakażeń SARS-CoV-2 w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr 2 w Rzeszowie utworzono dwuspecjalistyczny oddział o profilu kardiologiczno- kardiologicznym dla pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusowym. Oddział ten funkcjonował do 23 kwietnia 2021 roku, czyli dokładnie przez 6 miesięcy. W tym samym czasie działał również oddział dla chorych nie wymagających izolacji. Jednocześnie rozpoczęto prospektywne gromadzenie zanonimizowanych danych klinicznych wszystkich kolejno przyjmowanych pacjentów. Nie stosowano kryteriów wyłączenia z badania. Przyczyną hospitalizacji było nagłe zachorowanie lub zaostrzenie przewlekłych chorób sercowo-naczyniowych. Wszyscy chorzy przy przyjęciu mieli wykonany test w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 metodą Real Time PCR i w zależności od jego wyniku poddawani zostawali stosownej izolacji lub nie.

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i rozpoznano w oparciu o anamnezę, wcześniejszą diagnostykę i stosowaną terapię. Podczas przyjęcia do szpitala pobrano próbki krwi żyłnej i wykonano elektrokardiogram przezklatkowy. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) została zmierzona za pomocą metody dwupłaszczyznowej Simpsona w trakcie echokardiografii przezklatkowej wykonanej aparatem Philips Affiniti CVx (Philips Healthcare, Amsterdam, Holandia). Koronarografię wykonano z wykorzystaniem aparatu Philips Azurion (Philips Healthcare, Amsterdam, Holandia). Przepływ w naczyniach wieńcowych oceniano za pomocą skali TIMI zarówno w trakcie koronarografii, jak i po wykonaniu angioplastyki wieńcowej. Ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego u chorych z ostrym zespołem wieńcowym oceniano za pomocą skali ryzyka GRACE [9].

Analiza statystyczna została przeprowadzona z wykorzystaniem PQStat v.1.8.2 Software (Poznań, Polska). Jako istotną statystycznie przyjęto wartość dwustronnego $p < 0.05$ i 95% przedziału ufności. Szczegółowy opis technik statystycznych został opisany w artykułach stanowiących pracę doktorską.

8. Wyniki

W trakcie 6 miesięcznej działalności oddziału izolacji wymagało 227 pacjentów. Śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej grupie wyniosła 21% (48 z 227 pacjentów). Najczęstszą przyczyną hospitalizacji były ostre zespoły wieńcowe (28%), a chorobą towarzyszącą nadciśnienie tętnicze (70%). Zmarli Pacjenci mieli wyższy poziom troponiny I oznaczonej metodą wysokoczułą (hsTnI), N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-pro-BNP), liczbę białych krwinek (WBC), kreatyniny, białka C-reaktywnego (hsCRP) i prokalcytoniny (PCT). β -blokery i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) były rzadziej stosowane w tej grupie chorych w przeciwieństwie do antybiotyków. Konieczność zastosowania tlenoterapii była niezbędna w 64% przypadków. 9% osób wymagało wentylacji mechanicznej, a 11% wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej. Wiek >65 lat (OR, 2.33; 95% CI, 1.09–4.97; $p=0.029$) i LVEF $< 50\%$ (OR, 3.94; 95% CI, 1.9–8.18; $p<0.001$) były niezależnymi predyktorami śmiertelności wewnątrzszpitalnej podczas gdy stosowanie ACEIs/ARBs (OR, 0.32; 95% CI, 0.16–0.62; $P<0.001$) lub β -blokerów (OR, 0.34; 95% CI, 0.17–0.68; $p=0.002$) było związane z niższym ryzykiem zgonu i wentylacji mechanicznej (OR, 0.16; 95% CI, 0.05–0.5; $p=0.002$ i OR, 0.31; 95% CI, 0.12–0.79; $p=0.014$, odpowiednio). Najczęściej wykonywaną procedurą była koronarografia (37% chorych).

25 chorych miało rozpoznany zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2. U wszystkich wykonano koronarografię. Śmiertelność wewnątrzszpitalna w tej grupie chorych wyniosła aż 48%. Zmarli pacjenci w mieli wyższy poziom CRP, D-Dimerów, obniżoną LVEF, a w wykonanej koronarografii rzadziej obserwowano przepływ na poziomie TIMI 3 po interwencji wieńcowej. Wśród zgonów obserwowano wyższy wynik w skali ryzyka GRACE (średnia \pm odchylenie standardowe; 210 ± 35 vs. 169 ± 42 , $p=0.014$). Analiza za pomocą krzywej ROC określiła optymalny poziom odcięcia na poziomie 176 punktów (pole pod krzywą 0,788) z czułością 92% i swoistością na poziomie 69%.

Pacjenci z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST i współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2 w porównaniu do chorych bez zakażenia i hospitalizowanych w tym samym czasie, a więc z podobnym dostępem do zasobów opieki zdrowotnej charakteryzowali się znacznie większą śmiertelnością (48% vs. 10%,

$p < 0.0001$). Nie wynikała ona z różnicy czasów od wystąpienia objawów do reperfuzji (mediana (Q1-Q3); 165 (130-202) vs. (170 (123-210), $p = 0.86$) i od przyjęcia do szpitala do napełnienia balonu (25 min. (21-35) vs. 29 min. (21-59), $p = 0.26$). Pacjenci COVID-19 (+) mieli wyższy wynik w skali ryzyka GRACE (mediana (Q1-Q3); 180 (154-226) vs. 155 (132-181); $p < 0.0001$). Wstrząs kardiogeny był bardziej powszechny w tej grupie chorych (32% vs. 13%, $p = 0.035$). Charakteryzował ich wyższy poziom CRP i D-Dimerów oraz obniżona LVEF. Po interwencji wieńcowej rzadziej obserwowano przepływ na poziomie TIMI 3 w tętnicach nasierdziowych w tej grupie chorych.

Jeśli chodzi o zaburzenia rytmu serca to najczęściej obserwowane były migotanie lub trzepotanie przedsionków (34%), częstoskurcze komorowe (21%) i blok przedsionkowo-komorowy (co najmniej II stopnia) (13%). Ponad połowa pacjentów w tej grupie chorych wymagała tlenoterapii (53%), a śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 18%.

9. Wnioski

Współistnienie zakażenia SARS-CoV-2 i choroby sercowo-naczyniowej u chorych nieszczepionych wiązało się z bardzo wysoką śmiertelnością, która dotyczyła głównie pacjentów >65 roku życia. W przypadku chorych z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła aż 48%.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych pobranych przy przyjęciu, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory oceniana w echokardiografii przezklatkowej i pozabiegowy przepływ w naczyniach wieńcowych w klasie niższej niż TIMI 3 pozwalają zidentyfikować grupę Pacjentów z gorszym rokowaniem.

Skala ryzyka GRACE jest dobrym predyktorem śmiertelności wewnątrzszpitalnej w grupie chorych z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST i współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2.

Wyższy poziom D-dimerów i upośledzony przepływ w naczyniach wieńcowych po zabiegach angioplastyki wieńcowej wiązał się z częstszym występowaniem wstrząsu kardiogennego i nie wynikał z czasu od wystąpienia objawów do reperfuzji. Może to wskazywać na zwiększoną trombogenność w przebiegu COVID-19.

10. Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie: Choroba koronawirusowa jest związana z niewydolnością wielonarządową w tym z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Burza cytokinowa, niedotlenienie, zaburzenia elektrolitowe czy wzmożona trombogeniczność prowadzi do uszkodzenia mięśnia sercowego. Pojawienie się nowego, nieznanego patogenu i pierwsze doniesienia o wysokiej śmiertelności w grupie pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi stworzyły konieczność poszukiwania przyczyn takiego związku.

Założenie i cele pracy: Celem niniejszej pracy była prezentacja charakterystyki klinicznej pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi i współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2. Analizie poddano wyniki badań laboratoryjnych, frakcje wyrzutową lewej komory, obraz angiograficzny, farmakoterapie i przeprowadzone zabiegi z zakresu kardiologii inwazyjnej, elektrofizjologii i elektroterapii. Głównymi punktami końcowymi były śmiertelność wewnątrzszpitalna, konieczność wentylacji mechanicznej i obecność wstrząsu kardiogenego.

Material i metody: Było to badanie jednośrodkowe dotyczące pacjentów przyjętych do szpitala z powodu chorób sercowo-naczyniowych i współistniejącego zakażenia SARS-CoV-2 w ciągu 6 miesięcy funkcjonowania dedykowanego dla nich oddziału (od 23 października 2020 do 23 kwietnia 2021). Dane gromadzono w sposób zanonimizowany i prospektywny. Porównano grupy ozdrowieńców ze zmarłymi, a w przypadku zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST stworzono również grupę kontrolną chorych hospitalizowanych w trakcie pandemii bez współistniejącego zakażenia SARS-CoV-2.

Wyniki: Do oddziału przyjęto 227 pacjentów, spośród których 21% zmarło. Najczęstszą przyczyną hospitalizacji był ostry zespół wieńcowy (28%). Zmarli mieli wyższy poziom troponiny, NT-pro-BNP, WBC, D-Dimerów, CRP i PCT niż ozdrowieńcy. Wiek powyżej 65 lat (OR, 2.33; 95% CI, 1.09–4.97; p=0.029) i frakcja wyrzutowa lewej komory <50% (OR, 3.94; 95% CI, 1.9–8.18; p<0.001) były niezależnymi predyktorami śmiertelności wewnątrzszpitalnej, podczas gdy stosowanie ACEI/ARB (OR, 0.32; 95% CI, 0.16–0.62; P<0.001) lub β -blokerów (OR, 0.34; 95% CI, 0.17–0.68; p=0.002) było związane z niższym ryzykiem zgonu i wentylacji

mechanicznej (OR, 0.16; 95% CI, 0.05–0.5; $p=0.002$ i OR, 0.31; 95% CI, 0.12–0.79; $p=0.014$, odpowiednio).

48% pacjentów ze STEMI i współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2 zmarło. Po wykonaniu angioplastyki wieńcowej w grupie zmarłych rzadziej obserwowano przepływ na poziomie TIMI 3 ($p=0.039$). Wśród zgonów stwierdzono wyższy wynik w skali ryzyka GRACE (średnia \pm odchylenie standardowe; 210 ± 35 vs. 169 ± 42 , $p=0.014$). Analiza za pomocą krzywej ROC określiła optymalny poziom odcięcia na poziomie 176 punktów (pole pod krzywą 0,788) z czułością 92% i swoistością na poziomie 69%.

Pacjenci ze STEMI i współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2 charakteryzowali się znacznie większą śmiertelnością wewnątrzszpitalną (48% vs. 10%, $p<0.0001$) i wynikiem w skali ryzyka GRACE (180 (154-226) vs. 155 (132-181), $p<0.0001$) niż pacjenci bez współistniejącego zakażenia. Częściej obserwowano u nich wstrząs kardiogeny (32 % vs. 13%; $p=0.035$). Mieli podwyższony poziom CRP ($p<0.0001$), D-Dimerów ($p=0.003$) i obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory ($p=0.037$). Po interwencji wieńcowej rzadziej obserwowano przepływ wieńcowy na poziomie TIMI 3 w tętnicach nasierdziowych ($p=0.044$). Nie stwierdzono za to różnic w zakresie czasów od wystąpienia objawów do reperfuzji (mediana (Q1-Q3); 165 (130-202) vs. (170 (123-210), $p=0.86$) i od przyjęcia do szpitala do napełnienia balonu (25 min. (21-35) vs. 29 min. (21-59), $p=0.26$).

17% pacjentów hospitalizowanych było z powodu zaburzeń rytmu serca albo konieczności implantacji, usunięcia bądź wymiany urządzenia wszczepialnego.

Podsumowanie: Współistnienie zakażenia SARS-CoV-2 i choroby sercowo-naczyniowej prowadziło do bardzo wysokiej śmiertelności, która dla Pacjentów ze STEMI wynosiła aż 48%. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory i przepływ w naczyniach wieńcowych po zabiegu angioplastyki pozwalają zidentyfikować grupę Pacjentów ze złym rokowaniem. Skala ryzyka GRACE jest dobrym predyktorem śmiertelności wewnątrzszpitalnej w grupie chorych z zawałem serca. Wysoka śmiertelność wewnątrzszpitalna nie wynikała bezpośrednio z opóźnień w leczeniu w tej grupie chorych, ale mogła mieć związek ze wzmożoną trombogennością.

Słowa kluczowe: COVID-19, śmiertelność wewnątrzszpitalna, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca

11. Summary

Introduction: COVID-19 has been associated with multiorgan dysfunction with a wide variety of clinical manifestations including myocardial injury. Myocarditis, cardiac arrhythmias, stress cardiomyopathy and myocardial infarction have been commonly observed in this group. Decreased healthcare resources led to a reduction in invasive cardiology procedures and increased mortality due to cardiovascular diseases.

Aim: This study aimed to describe the clinical characteristics, the course of hospitalization, outcomes, angiographic findings, cardiac arrhythmias and risk factors of death among patients with cardiovascular diseases and concomitant SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods: This was a single-center study of consecutive patients admitted to a multi-specialist hospital from October 23rd, 2020 to April 23rd, 2021 (exactly 6 months). Data were collected into a prospective registry. Outcomes were in-hospital mortality, mechanical ventilation and a prevalence of cardiogenic shock. The GRACE risk score was calculated in patients with myocardial infarction.

Results: 227 patients were admitted to the ward and completed their course (i.e. discharge or death). Overall, in-hospital mortality was 21%. Non-survivors had a higher level of troponin I, NT-pro-BNP, WBC, D-dimer, CRP and PCT than survivors. Age over 65 years (OR, 2.33; 95% CI, 1.09–4.97; $p=0.029$) and ejection fraction $<50\%$ (OR, 3.94; 95% CI, 1.9–8.18; $p<0.001$) were independent predictors of in-hospital death, whereas treatment with ACEIs/ARBs (OR, 0.32; 95% CI, 0.16–0.62; $P<0.001$) or β -blockers (OR, 0.34; 95% CI, 0.17–0.68; $p=0.002$) were associated with a lower risk of in-hospital death and mechanical ventilation (OR, 0.16; 95% CI, 0.05–0.5; $p=0.002$ and OR, 0.31; 95% CI, 0.12–0.79; $p=0.014$, respectively).

48% patients with STEMI and concomitant COVID-19 died. Postprocedural TIMI 3 flow grade was less frequently observed in non-survivors ($p=0.039$). There was a higher GRACE risk score in this group (mean \pm SD; 210 ± 35 vs. 169 ± 42 , $p=0.014$). In ROC analysis, GRACE score predicted in-hospital death with an AUC of 0.788 (95% CI: 0.6–0.98, $p=0.014$). A score of 176 was identified as the optimal cut-off with a sensitivity of 92% and specificity of 69%.

When compared COVID-19 positive and negative patients we found that there were no differences with regard to the time from symptom onset to reperfusion (median (Q1-Q3); 165 (130-202) vs. (170 (123-210), $p=0.86$) and door-to-balloon time between the compared groups (25 (21-35) vs. 29 (21-59), $p=0.26$). There was a higher GRACE risk score and mortality in the COVID-19 positive patients (180 (154-226) vs. 155 (132-181) and 48% vs.10%, respectively, both $p<0.0001$). Cardiogenic shock occurred more often in this group (32 % vs. 13%; $p=0.035$). COVID-19 positive patients had elevated hsCRP ($p<0.0001$) and D-Dimer ($p=0.003$) and reduced left ventricle ejection fraction ($p=0.037$). Postprocedural TIMI 3 flow grade was observed less frequently in this group ($p=0.044$).

17% of COVID-19 positive patients were hospitalized due to cardiac arrhythmias or the need for cardiac implantable electronic devices implantation, replacements or removal.

Conclusions: The coexistence of COVID-19 and cardiovascular disease lead to a high in-hospital mortality rate which in patients with ST-elevation myocardial infarction was 48%. Laboratory tests, reduced left ventricle ejection fraction and coronary flow grade help identify patients with a poor prognosis. The GRACE risk score is a good predictor of in-hospital mortality in patients presenting with STEMI and concomitant COVID-19. High in-hospital mortality in this group did not result from delays in standard management and could be related to increased thrombogenicity. Cardiac arrhythmias are one of the major cardiovascular complications of COVID-19.

Key Words: COVID-19, in-hospital mortality, myocardial infarction, cardiac arrhythmias

12. Piśmiennictwo

1. Gaşior M, Gierlotka M, Tycińska A, et al. Effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on the number of hospitalizations for myocardial infarction: regional differences. Population analysis of 7 million people. *Kardiol Pol.* 2021;78(10):1039–42.
2. Gerotziapas GT, Catalano M, Colgan M-P, et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost.* 2020 Dec 1;120(12):1597.
3. Vogel B, Claessen BE, Arnold S V., et al. ST-segment elevation myocardial infarction. *Nat Rev Dis Prim.* 2019 Dec 1;5(1).
4. Komiyama K, Nakamura M, Tanabe K, et al. In-hospital mortality analysis of Japanese patients with acute coronary syndrome using the Tokyo CCU Network database: Applicability of the GRACE risk score. *J Cardiol.* 2018 Mar 1;71(3):251–8.
5. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Jan 1;17(1):46–64.
6. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020 Jun 1;120(6):998–1000.
7. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009 Oct;9(10):601–10.
8. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 3;76(18):2043–55.
9. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003 Oct 27;163(19):2345–53.

13. Publikacje - załączniki

Treatment outcomes of COVID-19 patients in bi-disciplinary cardiology and cardiac surgery ward

Mariusz Wójcik¹, Adam Gąsior¹, Jakub Karpiak¹, Marcin Chlebuś¹, Janusz Romanek^{1,2}, Marcin Rak³, Maciej Kolowca^{2,3}, Kazimierz Widenka^{2,3}, Andrzej Przybylski^{1,2}

¹Clinical Department of Cardiology with the Acute Coronary Syndromes Subdivision, Clinical Provincial Hospital no. 2 in Rzeszów, Poland

²Faculty of Medicine, University of Rzeszów, Poland

³Clinical Department of Cardiac Surgery, Clinical Provincial Hospital no. 2 in Rzeszów, Poland

Correspondence to:

Mariusz Wójcik, MD,
Clinical Department of Cardiology
with the Acute Coronary
Syndromes Subdivision,
Clinical Hospital no. 2 in Rzeszów,
Lwowska 60, 35–301 Rzeszów,
Poland,
phone: +48 17 866 44 55,
e-mail:
mariuszwojck88@gmail.com

Copyright by the Author(s), 2022

DOI: 10.33963/KPa2021.0194

Received:

September 17, 2021

Accepted:

December 29, 2021

Early publication date:

December 30, 2021

INTRODUCTION

SARS-CoV-2, a coronavirus causing severe acute respiratory syndrome, emerged at the end of 2019 and triggered a pandemic forcing rapid changes in the organization of public healthcare both at the national and in-hospital level [1]. Patients infected with COVID-19 underwent treatment in designated hospitals and other existing facilities with infectious diseases departments.

Patients with either exacerbation of chronic heart disease or patients recently affected by acute cardiac disorders are at high risk of death if infected with SARS-CoV-2 [2]. Unfortunately, in Poland, some COVID-19 designated hospitals do not have medical facilities to conduct highly specialized cardiological therapies. A transfer to COVID-19 dedicated cardiology or cardiac surgery units reduces an opportunity to achieve optimal medical outcomes [3]. Depending on available healthcare resources, urgent cardiac procedures with documented efficacy should be continued during consecutive waves of the COVID-19 pandemic [4]. To provide prompt treatment and diminish the risk of the virus spread, our hospital, which is a multi-specialist non-COVID-19 dedicated hospital, established a combined unit for COVID-19 patients. The ward functioned for 6 months (from October 23, 2020 to October 23, 2021) during the 2 waves of the highest intensity of the pandemic in Poland.

The study aims to present the clinical characteristics, the course of hospitalization, outcomes, and risk factors of death among our patients.

METHODS

The cases comprised 227 patients hospitalized in the newly created ward for exacerbation of chronic cardiovascular diseases or acute illnesses and requiring urgent cardiac surgery or cardiac invasive procedure. Patients were diagnosed with COVID-19 in accordance with the recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists with the use of the real-time polymerase chain reaction method [5]. Others who tested negative on admission were hospitalized separately and tested regularly twice a week or in case of any infection symptoms.

Patients were hospitalized for acute heart failure (New York Heart Association [NYHA] class III or IV), acute coronary syndrome, pulmonary embolism, infective endocarditis, arrhythmia, hypertension crisis, myocarditis, pericarditis, a need for urgent cardiac surgery, post-sternotomy complication treated with vacuum-assisted closure (VAC) therapy, or pneumonia in patients with multiple cardiovascular comorbidities. There were no exclusion criteria.

Both risk factors and cardiovascular diseases were identified based on a medical history of prior diagnosis or treatment and defined according to the current European Society of Cardiology guidelines [6].

Blood samples were drawn on admission using a minimal stasis and atraumatic venipuncture from an antecubital vein.

Left ventricular ejection fraction was assessed using transthoracic echocardiography and the biplane Simpson method with Philips

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the studied groups

Variable	All patients (n = 227)	Survivors (n = 179)	Non-survivors (n = 48)	P-value
Age, years	69.6 (13.4)	68.5 (13.7)	73.4 (11.8)	0.028
Male sex, n (%)	150 (66)	115 (64)	35 (73)	0.26
Body mass index, kg/m ²	30.3 (6.2)	31.0 (6.5)	28.1 (4.4)	0.069
Length of hospital stay, days	14 (9–22)	14 (11–22)	13 (6–21)	0.12
Left ventricular ejection fraction, %	50 (35–56)	50 (40–60)	40 (20–48)	0.003
Main cause of hospitalization, n (%)				
Acute coronary syndrome ^a	64 (28)	46 (26)	18 (38)	0.11
Heart failure	58 (26)	45 (25)	13 (27)	0.78
Pulmonary embolism	13 (6)	10 (6)	3 (6)	0.74
Infective endocarditis	11 (5)	7 (4)	4 (8)	0.25
Arrhythmia ^b	26 (11)	23 (13)	3 (6)	0.2
Hypertension	6 (3)	6 (3)	0 (0)	0.35
Urgent cardiac surgery ^c	17 (7)	17 (9)	0 (0)	0.027
Pneumonia	30 (13)	23 (13)	7 (15)	0.75
Peri/Myocarditis	2 (1)	2 (1)	0 (0)	1.00
Risk factors and comorbidities, n (%)				
Diabetes mellitus	76 (33)	55 (30)	21 (44)	0.09
Arterial hypertension	158 (70)	127 (71)	31 (65)	0.39
Heart failure	109 (48)	84 (47)	25 (52)	0.53
Coronary artery disease	49 (22)	34 (19)	15 (31)	0.07
Atrial fibrillation	95 (42)	69 (39)	26 (54)	0.051
Cardiac pacing	16 (7)	13 (7)	3 (6)	1.00
Rheumatic disorder	12 (5)	10 (6)	2 (4)	1.00
Obesity	60 (26)	48 (27)	12 (25)	0.80
Pulmonary disease	9 (4)	7 (4)	2 (4)	1.00
Laboratory parameters on admission				
Hemoglobin, g/dl	12.76 (2.25)	12.82 (2.22)	12.56 (2.39)	0.49
Platelets, 10 ⁹ /l	198 (142–261)	204 (153–264)	169 (117–239)	0.015
White blood cells, 10 ⁹ /l	7.1 (5–9.8)	6.8 (4.7–9.1)	8.8 (6–13.8)	0.002
Creatinine, μmol/l	86.2 (67.4–120.3)	82.2 (65.0–109.6)	109.6 (81.8–150.8)	<0.001
hsCRP, mg/l	39 (13–87)	29 (9–66)	86 (44–154)	<0.001
Maximum hsCRP, mg/l	67 (24–131)	49 (17–108)	128 (84–187)	<0.001
Procalcitonin, ng/ml	0.14 (0.07–0.42)	0.1 (0.06–0.24)	0.35 (0.15–1.38)	<0.001
NT-pro-BNP, pg/ml	4018 (985–13273)	2720 (701–6586)	12974 (4510–35000)	<0.001
hsTnI, ng/l	73 (19–754)	43 (14–463)	585 (116–7316)	<0.001
D-dimer, ng/ml	1165 (652–5303)	1008 (570–3652)	3381 (1160–19943)	<0.001
TSH, mIU/l	1.08 (0.48–1.88)	1.1 (0.54–1.9)	0.92 (0.28–1.51)	0.089
Therapy, n (%)				
Noninvasive oxygen therapy	125 (55)	101 (56)	24 (50)	0.51
Mechanical ventilation >24 hours	21 (9)	1 (1)	20 (42)	<0.001
Antiplatelet therapy	92 (41)	71 (40)	21 (44)	0.61
Anticoagulants	191 (84)	147 (82)	44 (92)	0.11
β-blockers	179 (79)	149 (83)	30 (63)	0.002
ACEIs/ARBs	125 (55)	109 (61)	16 (33)	<0.001
Statin	120 (53)	97 (54)	23 (47)	0.44
Antibiotics	140 (62)	97 (54)	43 (90)	<0.001
Steroids	122 (54)	92 (51)	30 (63)	0.17
Convalescent plasma	17 (7)	11 (6)	6 (12)	0.21
Remdesivir	64 (28)	50 (28)	14 (29)	0.87
Procedure during hospitalization, n (%)				
Coronary angiography	83 (37)	64 (36)	19 (40)	0.62
PCI	54 (24)	41 (23)	13 (27)	0.54
CIEDs implantation	11 (5)	11 (6)	0 (0)	0.13
Temporary cardiac pacing	3 (1)	1 (1)	2 (4)	0.11
CIEDs removal	3 (1)	2 (1)	1 (2)	0.51
Cardiac ablation	4 (2)	4 (2)	0 (0)	0.58
Cardiac surgery ^c	20 (9)	20 (11)	0 (0)	0.009

Values are given as mean (standard deviation [SD]), number (percentage), or median (interquartile range [IQR])

^aAcute myocardial infarction or unstable angina according to the fourth universal definition of myocardial infarction; ^bAtrioventricular block at least the second degree, ventricular arrhythmias including electrical storm, symptomatic bradycardia, atrial fibrillation, atrial flutter or reentrant supraventricular tachycardias; ^cCoronary artery bypass graft, valve repair or replacement, ascending aortic replacement, thoracic endovascular aortic repair, transcatheter valve implantation or VAC therapy

Abbreviations: ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs, angiotensin receptor blockers; CIEDs, cardiac implantable electronic devices; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; hsTnI, high-sensitivity troponin I; NT-pro-BNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; PCI, percutaneous coronary intervention; TSH, thyroid-stimulating hormone

Affiniti CVx (Philips Healthcare, Amsterdam, The Netherlands).

The analyzed endpoint in our study was in-hospital mortality from any cause. We have also analyzed the need for oxygen supplementation i.e. non-invasive oxygen therapy (including Optiflow® High Flow Nasal system), mechanical ventilation, duration of hospital stay, use of cardiovascular drugs grouped into drug classes (β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers [ACEIs/ARBs], statins, anticoagulation treatment, and antiplatelet therapy), and other recommended therapy (steroids, antibiotics, convalescent plasma, and remdesivir) [7]. The last part of Table 1 summarizes invasive procedures performed throughout the hospitalization.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using PQStat v.1.8.2. Software (Poznań, Poland). Continuous variables are presented as a mean and standard deviation if parametric (assessed using the Shapiro-Wilk test) or as a median and interquartile range (IQR) for continuous variables. Categorical variables are presented as numbers and percentages. The χ^2 test, Fisher's exact test, Student's t-test, and the Mann-Whitney U-test were used, as appropriate, for group comparison. The univariate logistic regression was applied to assess predictors of in-hospital death or mechanical ventilation. The results were presented as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI). A two-sided *P*-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Demographic and clinical characteristics of survivors and non-survivors are presented in Table 1. From October 23 to April 23 227 patients were admitted to the bi-disciplinary cardiology and cardiac surgery ward and completed their hospital course (i.e. discharge or death). Most of the cases were tested positive on the first day of hospitalization (median [IQR], 1 [1–4] day), hence they were defined as community-acquired infections. The median hospitalization duration was 14 (9–22) days. Overall, in-hospital mortality was 21% (48 of 227 patients). Seventy-nine percent of non-survivors were older than 65 years (38 of 48 patients). There was no difference between the survivor and non-survivor groups with respect to sex (17% in female vs 23% in male; $P > 0.05$), the body mass index, and the duration of hospital stay (Table 1). Reduced left ventricular ejection fraction was observed in the non-survivor group.

There were no intergroup differences regarding the main cause of hospitalization. The most frequent reasons for hospitalization were acute coronary syndromes (28%), acute heart failure (26%), and pneumonia (13%) in patients with multiple cardiovascular comorbidities. The most prevalent cardiovascular risk factor or disease was arterial hypertension (70%), followed by heart failure (48%), atrial fibrillation (42%), diabetes mellitus (33%), obesity (26%),

and coronary artery disease (22%). Seven percent of patients had a cardiac pacemaker or implantable cardioverter defibrillator previously implanted.

Our data confirm that elderly patients with numerous comorbidities are at the highest risk of hospitalization [8].

Non-survivors had a higher level of troponin I, N-terminal pro-hormone of brain natriuretic peptide, white blood cells count, creatinine, D-dimer, C-reactive protein, and procalcitonin on admission than survivors. β -blockers and ACEIs/ARBs were used more frequently by survivors than by non-survivors. By contrast, antibiotics were used less frequently by survivors than by non-survivors. No difference amongst the groups was observed regarding using steroids, convalescent plasma, or remdesivir.

Oxygen supplementation was necessary for 64% of patients ($n = 146$). Mechanical ventilation (>24 hours to exclude resuscitation and perioperative period) was applied in 21 cases (9%). Nasal high-flow oxygen therapy (including prone position) was applied in the preceding stage of invasive ventilation and also in 26 patients (11%). The mortality rate was high in patients requiring mechanical ventilation (95%).

Age over 65 years (OR, 2.33; 95% CI, 1.09–4.97; $P = 0.029$) and ejection fraction $<50\%$ (OR, 3.94; 95% CI, 1.9–8.18; $P < 0.001$) were independent predictors of in-hospital death, whereas treatment with ACEIs/ARBs (OR, 0.32; 95% CI, 0.16–0.62; $P < 0.001$) or β -blockers (OR, 0.34; 95% CI, 0.17–0.68; $P = 0.002$) were associated with a lower risk of in-hospital death and mechanical ventilation (OR, 0.16; 95% CI, 0.05–0.5; $P = 0.002$ and OR, 0.31; 95% CI, 0.12–0.79; $P = 0.014$, respectively).

The most frequently performed procedures were coronary angiography in 83 patients (37%), percutaneous coronary intervention in 54 patients (24%), and cardiac surgery in 20 patients (9%), most of whom underwent coronary artery bypass grafting or valve replacement/repair procedure (75%). It is worth noting that there were no deaths among patients in the cardiac surgery group.

Our study presents data of the unique group of patients both with SARS-CoV-2 infection and acute cardiac disorders or exacerbation of chronic heart diseases treated in a bi-disciplinary unit of the multi-profile tertiary referral hospital that was not solely dedicated to COVID-19 patients. Establishing such a department made it possible to effectively separate infected patients from healthy ones and to maintain access to highly specialized procedures.

Article information

Conflict of interest: None declared.

Open access: This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially. For commercial use, please contact the journal office at kardiologiapolska@ptkardio.pl.

REFERENCES

1. Gaşior M, Gierlotka M, Tycińska A, et al. Effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on the number of hospitalizations for myocardial infarction: regional differences. Population analysis of 7 million people. *Kardiol Pol.* 2020; 78(10): 1039–1042, doi: [10.33963/KP.15559](https://doi.org/10.33963/KP.15559), indexed in Pubmed: [32820878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32820878/).
2. Gerotziakas GT, Catalano M, Colgan MP, et al. Scientific Reviewer Committee. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost.* 2020; 120(12): 1597–1628, doi: [10.1055/s-0040-1715798](https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798), indexed in Pubmed: [32920811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920811/).
3. Bryndza MA, Litwinowicz R, Bartuś S, et al. Incidence of mechanical complications following myocardial infarction during the first two months of the COVID-19 pandemic in the Southern Poland region: a multicenter study. *Kardiol Pol.* 2021; 79(1): 66–68, doi: [10.33963/KP.15653](https://doi.org/10.33963/KP.15653), indexed in Pubmed: [33094570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33094570/).
4. Chieffo A, Tarantini G, Naber CK, et al. Performing elective cardiac invasive procedures during the COVID-19 outbreak: a position statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention.* 2021; 16(14): 1177–1186, doi: [10.4244/EIJ-D-20-01291](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-20-01291), indexed in Pubmed: [33416050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33416050/).
5. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(4): 352–357, doi: [10.20452/pamw.15270](https://doi.org/10.20452/pamw.15270), indexed in Pubmed: [32231173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32231173/).
6. European Society of Cardiology. Guidelines and Scientific Documents. Available online: www.escardio.org [Access: September 16, 2021].
7. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 1 as of June 8, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(6): 557–558, doi: [10.20452/pamw.15424](https://doi.org/10.20452/pamw.15424), indexed in Pubmed: [32529822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32529822/).
8. Nowak B, Szymański P, Pańkowski I, et al. Clinical characteristics and short-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019: a retrospective single-center experience of a designated hospital in Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(5): 407–411, doi: [10.20452/pamw.15361](https://doi.org/10.20452/pamw.15361), indexed in Pubmed: [32420710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420710/).

High in-hospital mortality and prevalence of cardiogenic shock in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and concomitant COVID-19

Mariusz Wójcik^{1,2}, Jakub Karpiak¹, Lech Zaręba³, Andrzej Przybylski^{1,2}

¹Clinical Department of Cardiology with the Acute Coronary Syndromes Subdivision, Clinical Provincial Hospital No. 2, Rzeszów, Poland

²Faculty of Medicine, University of Rzeszów, Rzeszów, Poland

³Interdisciplinary Center for Computational Modelling, College of Natural Sciences, University of Rzeszów, Rzeszów, Poland

Adv Interv Cardiol

DOI: <https://doi.org/10.5114/aic.2023.124212>

Abstract

Introduction: Published data suggest worse outcomes in acute coronary syndrome (ACS) patients with concomitant coronavirus disease (COVID-19) due to delays in standard management caused by burdened healthcare.

Aim: To report the demographics, angiographic findings, and in-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients and to compare these with the non-COVID-19 cohort hospitalized during the same period with the same access to medical care.

Material and methods: From October 23rd, 2020 to April 23rd, 2021 (exactly 6 months) data were collected into a prospective ACS Registry. STEMI patients underwent invasive coronary angiography and were tested for COVID-19. Outcomes were in-hospital mortality and prevalence of cardiogenic shock.

Results: 125 patients, of whom 25 were COVID-19 positive, were admitted to the cardiology ward, and completed their hospital stay (i.e. discharge or death). There were no differences with regard to the time from symptom onset to reperfusion (median (Q1–Q3); 165 (130–202) vs. 170 (123–210), $p = 0.86$) and door-to-balloon time between the compared groups (25 (21–35) vs. 29 (21–59), $p = 0.26$). There was a higher GRACE risk score and mortality in the COVID-19 positive patients (180 (154–226) vs. 155 (132–181) and 48% vs. 10%, respectively, both $p < 0.0001$). Cardiogenic shock occurred more often in this group (32% vs. 13%; $p = 0.035$). COVID-19 positive patients had elevated high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ($p < 0.0001$) and D-dimer ($p = 0.003$) and reduced left ventricular ejection fraction ($p = 0.037$). Postprocedural TIMI 3 flow grade was observed less frequently in this group ($p = 0.044$).

Conclusions: High in-hospital mortality in patients with STEMI and COVID-19 did not result from delays in standard management, and could be related to increased thrombogenicity.

Key words: COVID-19, myocardial infarction, in-hospital mortality, ST-elevation myocardial infarction.

Summary

Our study demonstrates high in-hospital mortality and prevalence of cardiogenic shock in subjects with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and concomitant COVID-19 compared to non-COVID-19 STEMI patients hospitalized at the same time, which eliminates differences resulting from reduced resources of burdened healthcare when compared to the pre-COVID era. The strength of this study is that it presents real-world consecutive data from all patients with STEMI admitted to a single center during the COVID-19 outbreak. Infected patients had elevated GRACE risk score, high-sensitivity C-reactive protein, and D-dimer, and postprocedural TIMI 3 flow grade was less frequently observed in this group. They required prolonged hospitalization and often mechanical ventilation.

Introduction

Almost three years from the beginning of the pandemic much remains to be discovered about coronavirus

disease (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Broadening of knowledge was accompanied by different evolving con-

Corresponding author:

Mariusz Wójcik MD, Clinical Department of Cardiology with the Acute Coronary Syndromes Subdivision, Clinical Hospital No. 2, 60 Lwowska St, 35-301 Rzeszów, Poland, phone: +48 178664455, e-mail: mariuszwojcik88@gmail.com

Received: 25.10.2022, **accepted:** 19.12.2022.

ceptions from atypical pneumonia, endothelial damage, and micro- and macrovascular thrombotic angiopathy leading to multiorgan dysfunction with a wide variety of clinical manifestations [1, 2]. There is also a large diversity of concepts concerning commonly observed myocardial injury in the course of SARS-CoV-2 infection including myocarditis, stress cardiomyopathy, and ischemic injury [3, 4]. Systemic viral infections may generate plaque rupture, thrombosis or mismatch between coronary oxygen supply and demand, leading to three different types of myocardial infarction (MI): type 1, type 2 and type 4b [5, 6]. Symptomatic arterial thrombosis occurs in approximately 4% of critically ill COVID-19 patients [7]. COVID-19 is associated with similar risk of arterial thrombosis as with influenza [8]. There is a commonly known connection between influenza vaccination and a lower risk of MI or stent thrombosis [9, 10]. Kaziród-Wolski *et al.* found no significant association between periprocedural death during acute coronary syndromes (ACS) and vaccinations against COVID-19 in 6 weeks of observations; however, their protective role observed in a long-term perspective as in the case of vaccinations against influenza remains unknown [11]. Despite the existence of various tools for primary prevention and treatment, COVID-19 still represent a major worldwide problem and its long-term impact on health remains unclear [12].

ACS are one of the most life-threatening cardiovascular emergencies and represent a major cause of mortality and morbidity all over the world [13, 14]. A variety of angiographic findings are observed during catheterization in patients with acute coronary syndrome and concomitant COVID-19 including obstructive coronary artery, angiographically normal epicardial arteries, and high thrombus burden [15, 16].

The reduction in hospital admissions due to ACS during the COVID-19 pandemic has been widely described [17–19]. Bryndza *et al.* reported a significant increase in the rate of mechanical complications following myocardial infarction during the first two months of the COVID-19 pandemic [18]. Based on the Polish National PCI Registry (ORPKI) both Tokarek *et al.* and Kaziród-Wolski *et al.* conducted multi-center studies evaluating factors influencing perioperative mortality in the catheterization laboratory in COVID-19 positive patients [20, 21]. However, in-hospital outcomes, laboratory parameters and GRACE risk scores were not available.

Aim

As there are limited reports regarding the abovementioned factors and cardiogenic shock (CS) occurrence in the Polish population comparing STEMI patients with and without concomitant COVID-19 treated with percutaneous coronary intervention (PCI), we aimed to present real-world data from all consecutive patients with STEMI admitted to a single center.

Material and methods

This was a single-center study of 125 consecutive patients admitted to a multi-specialist hospital during a period of 6 months when two cardiology departments operated simultaneously: for patients with COVID-19 and COVID-19 negative [22]. The ward functioned from October 23, 2020 to April 23, 2021 (exactly 6 months). Data were collected prospectively in an anonymized fashion without any sensitive data, therefore not requiring institutional review board approval. We designed the study to assess the in-hospital mortality and prevalence of CS in individuals with STEMI in the subgroups with and without concomitant SARS-CoV-2 infection. Our goal was to compare baseline characteristics, angiographic view, procedural characteristics alongside clinical outcomes. In-hospital death from any cause was the analyzed endpoint. Patients were confirmed as having SARS-CoV-2 infection through positive result on polymerase chain reaction testing of a nasopharyngeal sample in the post-catheterization period, in accordance with the recommendations of the World Health Organization [23]. None of the patients had been fully vaccinated against SARS-CoV-2. STEMI was defined based on the presence of typical symptoms associated with ST-segment elevation in a 12-lead electrocardiogram in accordance with the fourth universal definition of myocardial infarction [6].

CS was defined as systolic blood pressure (SBP) < 90 mm Hg for > 30 min or inotropes/vasopressors need to maintain SBP > 90 mm Hg with signs of hypoperfusion (cool extremities, oliguria or anuria, or elevated lactate levels).

Both risk factors and cardiovascular disease were identified based on a medical history or prior diagnosis or treatment and defined according to the current European Society of Cardiology guidelines [24].

On-hours admissions were defined as admissions from Monday to Friday between 7 am and 3 pm and off-hours as admissions between 3 pm and 7 am, during the weekend and nonworking holidays.

Laboratory investigations

Blood samples were drawn on admission before cardiac catheterization using a minimal stasis and atraumatic venipuncture from an antecubital vein. EDTA tubes were used for automatic blood count. Blood cell count, glucose, creatinine, high-sensitivity troponin I (hs-TnI), procalcitonin (PCT), N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and lipid profile were measured using routine laboratory techniques. The blood count was measured using a Siemens high volume hematology analyzer (ADVIA 2120i). A sodium citrate tube and ACL TOP 500 analyzer were used for quantitative D-dimer measurement. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was measured by immunoturbidimetry (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Statistical analysis

Categorical variables are presented as numbers and percentages. To identify the normal distribution the Shapiro-Wilk test was applied. Student's *t*-test was used for variables with normal distribution and the values were presented as mean \pm standard deviation (SD). Continuous variables without normal distribution were analyzed using the Mann-Whitney *U* test and the obtained values were presented as median (50th) values and interquartile ranges (25th and 75th). Qualitative data were compared by the χ^2 test and Fisher's exact test. A two tailed *p*-value < 0.05 was considered statistically significant and confidence intervals (CI) were 95%. Data were analyzed using PQStat v.1.8.2.232 Software (Poznan, Poland).

Interventional procedures

According to the Polish National PCI Registry (ORPKI) all invasive cardiologists in this study performed at least 1000 trans-radial procedures in the last 5 years on their own. All of them had valid qualifications from the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society.

During the study period all health-care workers in cases of confirmed or suspected COVID-19 positive patients wore full personal protective equipment using FFP 2/N95 masks, eye protection, gowns and gloves during cardiac interventions.

Obstructive coronary artery disease was defined based on the angiographic evidence of stenosis $> 50\%$ on visual estimation. All patients underwent urgent coronary angiography and no one was treated with fibrinolysis.

The interventional strategy including the use of direct stenting, pro-/post-dilatation, aspiration thrombectomy, the use of glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitors and type of stent was at the discretion of the operator and according to guidelines. All patients received a loading dose of aspirin 300 mg and either clopidogrel (600 mg), ticagrelor (180 mg) or prasugrel (60 mg). Maintenance therapy consisted of a daily dose of 75 mg aspirin and either clopidogrel (75 mg), ticagrelor (90 mg twice a day) or prasugrel (10 mg). During primary PCI unfractionated heparin was administered intravenously in a loading dose of 70 to 100 U/kg or 50 to 70 U/kg in the case of use of GP IIb/IIIa inhibitors.

Left ventricular ejection fraction was assessed using transthoracic echocardiography and the modified biplane Simpson's method with a Philips Affiniti CVx (Philips Healthcare, Amsterdam, The Netherlands). Measurements were performed by two independent cardiologists on the first day of hospitalization and their means were used. To detect and treat potential mechanical complications, control echocardiography was carried out before discharge and in case of deterioration of the general condition.

Calculation of the GRACE risk score

To predict in-hospital mortality the GRACE risk score was used [25]. The calculation was performed by identifying the score for each individual predictive factor (age, heart rate, systolic blood pressure, initial serum creatinine level, Killip class, cardiac arrest at hospital admission, elevated cardiac markers, and ST-segment deviation) and summing the individual factor scores to obtain a total score.

Results

Patients' characteristics

Demographic and clinical characteristics of the studied groups are presented in Table I. From October 23rd to April 23rd 2021, 125 patients were admitted to the cardiology ward and completed their hospital stay (i.e. discharge or death). SARS-CoV-2 infections were community-acquired as a positive result was obtained on the first day of stay. All patients were Caucasian. The overall median age was 68 ± 12 and there were no intergroup differences with regard to the age and body mass index (BMI). Most of the patients were male, with a slight advantage in the COVID-19 group (92% vs. 71%, $p = 0.03$). Infected patients stayed longer in the hospital (median (Q1–Q3); 13 (6–20) vs. 5 (4–7), $p < 0.0001$), more frequently required mechanical ventilation (56% vs. 4%; $p < 0.0001$) and CS occurred more often in this group (32% vs. 13%; $p = 0.035$). 13 out of 21 patients with CS died (61.9%) and the mortality was higher in the COVID 19(+) group (75% vs. 53%); however, the difference did not reach statistical significance ($p > 0.05$). We analyzed the occurrence of mechanical complications (rupture of the free wall, rupture of the ventricular septum and acute mitral regurgitation due to rupture of the papillary muscles) in both groups. Only one case of acute mitral regurgitation was found in every group. Apart from the use of an intra-aortic balloon pump in those 2 cases, no other mechanical circulatory support such as Impella, left ventricle assist device or veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation was used. We found no differences with regard to the time of mechanical ventilation between the groups (median (Q1–Q3); COVID-19 positive: 1.5 days (1–7) vs. COVID-19 negative: 3.5 (2.5–4.25); $p = 0.87$). Left ventricle ejection fraction was significantly lower in the COVID-19 patients (median (Q1–Q3); 35 (33–43) vs. 45 (33–50), $p < 0.0001$). The number of pre-hospital cardiac arrests were similar in both groups. There was a higher GRACE score and mortality in the COVID-19 positive patients (median (Q1–Q3); 180 (154–226) vs. 155 (132–181) and 48% vs. 10%, respectively, both $p < 0.0001$).

There was no significant difference between the COVID-19 positive and non-COVID-19 groups when comparing the number of admissions during on-hours with off-hours (63% vs. 52%; $p = 0.31$). The difference in mortality in these groups did not reach statistical significance (15.8% vs. 25.6%; $p = 0.51$).

Table I. Characteristics of the studied groups

Variable	All patients n = 125	Non-COVID-19 n = 100	COVID-19 positive n = 25	P-value
Age [years]	67.78 ±12.23	67.3 ±12.92	69.64 ±8.91	0.39
Male sex, n (%)	94 (75)	71 (71)	23 (92)	0.03
Body mass index [kg/m ²]	27.33 ±4.67	26.87 ±4.20	29.50 ±6.34	0.09
Length of hospital stay [days]	5 (4–7)	5 (4–7)	13 (6–20)	< 0.0001
Mechanical ventilation, n (%)	18 (14)	4 (4)	14 (56)	< 0.0001
Ejection fraction (%)	40 (33–50)	45 (33–50)	35 (33–43)	0.037
Cardiogenic shock, n (%)	21 (17)	13 (13)	8 (32)	0.035
Cardiac arrest, n (%)	9 (7)	7 (7)	2 (8)	1
GRACE score	158 (133–188)	155 (132–181)	180 (154–226)	0.004
Off-hours admission, n (%)	76 (61)	63 (63)	13 (52)	0.31
Deaths, n (%)	22 (18)	10 (10)	12 (48)	< 0.0001
ECG presentation, n (%):				
Anterior	71 (56)	58 (58)	13 (52)	0.59
Inferior	42 (34)	35 (35)	7 (28)	0.51
Lateral	7 (6)	4 (4)	3 (12)	0.14
Posterior	5 (4)	3 (3)	2 (8)	0.26
Risk factors and comorbidities, n (%):				
Diabetes mellitus	61 (49)	49 (49)	12 (48)	0.93
Arterial hypertension	80 (64)	63 (63)	17 (68)	0.64
Obesity	32 (26)	22 (22)	10 (40)	0.065
Coronary artery disease	23 (18)	17 (17)	6 (24)	0.40
Smoking	40 (32)	33 (33)	7 (28)	0.63
Previous stroke	11 (9)	7 (7)	4 (16)	0.23
Dyslipidemia	72 (58)	65 (65)	7 (28)	0.0008
Rheumatic disorder	7 (6)	6 (6)	1 (4)	1
Atrial fibrillation	21 (17)	14 (14)	7 (28)	0.13
Pulmonary disease	9 (7)	8 (8)	1 (4)	0.69
Laboratory parameters on admission:				
Hemoglobin [g/l]	13.75 (12.6–14.73)	13.8 (12.6–14.9)	13.4 (12.7–14.1)	0.15
Platelets [$\times 10^9/l$]	237 (199–284)	240 (207–276)	207 (172–352)	0.31
White blood cells [$\times 10^9/l$]	11.68 (8.8–15.04)	12 (9.30–15.16)	10.37 (7.68–14.18)	0.18
Creatinine [$\mu\text{mol/l}$]	70.29 (59.24–85.59)	68.08 (59.24–82.67)	74.27 (60.13–103.45)	0.40
hsCRP [mg/l]	12.1 (4–58)	6.2 (4–31.4)	84.7 (12.8–179.8)	< 0.0001
Procalcitonin [ng/ml]	0.24 (0.04–0.97)	0.19 (0.04–1.00)	0.24 (0.07–0.089)	0.81
NT-pro-BNP [pg/ml]	3234 (788–6544)	1375 (454–5647)	3644 (2568–6939)	0.15
hsTnl [ng/ml]	14528 (1579–25000)	20988 (1487–25000)	8259 (2501–23527)	0.24
Maximum hsTnl [ng/ml]	25000 (8259–25000)	25000 (7268–25000)	14632 (8849–25000)	0.23
D-dimer [ng/ml]	1339 (555–11080)	722 (412–1356)	11573 (1383–52785)	0.003
Fibrinogen [g/l]	3.13(2.5–4.2)	3.37 (3–4.4)	2.9 (2.3–4.0)	0.19
LDL [mg/dl]	106.54 ±38.3	111.33 ±36.81	80.88 ±36.94	0.002

Data are given as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or number (percentage).

No differences were observed in the ECG presentation. The most common was an infarction of an anterior wall (56%), followed by an inferior wall (34%).

The most prevalent cardiovascular risk factor was arterial hypertension (64%). Dyslipidemia was significantly more common in the non-COVID-19 patients (65% vs. 28%, $p = 0.0008$).

Laboratory parameters are presented in Table I. COVID-19 patients had elevated levels of hsCRP (median

(Q1–Q3); 84.7 (12.8–179.8) vs. 6.2 (4–31.4), $p < 0.0001$) and D-dimer (11573 (1383–52785) vs. 722 (412–1356), $p = 0.003$) and a lower level of LDL (mean ± SD; 80.88 ±36.94 vs. 111.33 ±36.81, $p = 0.002$).

Procedural characteristics and treatment

Coronary angiography and percutaneous coronary intervention were performed in all patients (Table II). There were no differences with regard to the time from symptom

onset to reperfusion (median (Q1–Q3); 165 (130–202) vs. 170 (123–210), $p = 0.86$) and door-to-balloon time between the compared groups (25 (21–35) vs. 29 (21–59), $p = 0.26$). The radial approach was by far the most common in both of them (94%). We found that patients with a femoral access had higher in-hospital mortality ($p = 0.032$). However, according to Table II, there were no differences in the type of vascular access between the compared groups ($p = 0.66$).

We found no differences with regard to the culprit artery. The left anterior descending artery was the most often responsible for myocardial infarction (53%) fol-

lowed by the right coronary artery (30%) and circumflex artery (13%). Similar levels of baseline TIMI flow grade, the rate of aspiration thrombectomy use and successful stent implantation were observed in both groups. Post-procedural TIMI 3 was observed slightly less frequently in the COVID-19 positive patients (72% vs. 90%, $p = 0.044$). Only second-generation drug-eluting stents were inserted, from which sirolimus was the most common anti-proliferative agent (52%). Median radiation exposure was greater in the COVID-19 positive group in comparison to non-COVID-19 (median (Q1–Q3); 465 (232–732) vs. 283 (169–446), $p = 0.026$).

Table II. Procedural characteristics and treatment

Variable	All patients <i>n</i> = 125	Non-COVID-19 <i>n</i> = 100	COVID-19 positive <i>n</i> = 25	<i>P</i> -value
Symptom onset to reperfusion [min]	170 (128–206)	165 (130–202)	170 (123–210)	0.86
Door-to-balloon time [min]	26 (21–36)	25 (21–35)	29 (21–59)	0.26
Access, <i>n</i> (%):				
Radial	117 (94)	94 (94)	23 (92)	0.66
Femoral	8 (6)	6 (6)	2 (8)	0.66
Culprit vessel, <i>n</i> (%):				
LMS	5 (4)	4 (4)	1 (4)	1
LAD	66 (53)	55 (55)	11(44)	0.32
Cx	16 (13)	12 (12)	4 (16)	0.74
RCA	38 (30)	29 (29)	9 (36)	0.50
Three-vessel disease (3VD), <i>n</i> (%)	33 (26)	25 (25)	8 (32)	0.48
Baseline TIMI flow grade, <i>n</i> (%):				
0–1	71 (57)	60 (60)	11 (44)	0.15
2	47 (38)	35 (35)	12 (48)	0.23
3	7 (6)	5 (5)	2 (8)	0.63
Postprocedural TIMI 3 flow grade, <i>n</i> (%)	108 (86)	90 (90)	18 (72)	0.044
GP IIb/IIIa inhibitor use, <i>n</i> (%)	43 (34)	32 (32)	11 (44)	0.34
Aspiration thrombectomy use, <i>n</i> (%)	20 (16)	15 (15)	5 (20)	0.55
Stent implantation, <i>n</i> (%)	120 (96)	98 (98)	22 (88)	0.054
Second generation DES, <i>n</i> (%):				
Sirolimus	65 (52)	53 (53)	12 (48)	0.65
Zotarolimus	29 (23)	25 (25)	4 (16)	0.34
Everolimus	26 (21)	20 (20)	6 (24)	0.66
Radiation exposure [mGy]	299 (186–479)	283 (169–446)	465 (232–732)	0.026
Therapy, <i>n</i> (%):				
ASA + clopidogrel	40 (32)	23 (23)	17 (68)	< 0.0001
ASA + ticagrelor	82 (66)	75 (75)	7 (28)	< 0.0001
ASA + prasugrel	3 (2)	2 (2)	1 (4)	0.49
Anticoagulants	33 (26)	15 (15)	18 (72)	< 0.0001
B-blockers	103 (82)	85 (85)	18 (72)	0.15
ACEIs/ARBs	95 (76)	80 (80)	15 (60)	0.036
Statins	122 (98)	99 (99)	23 (92)	0.1
Steroids	22 (18)	6 (6)	16 (64)	< 0.0001
Convalescent plasma	1 (1)	0 (0)	1 (4)	0.2
Remdesivir	9 (7)	0 (0)	9 (36)	< 0.0001
Catecholamines	27 (22)	16 (16)	11 (44)	0.002

Data are given as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or number (percentage).

In the COVID-19 positive group a therapeutic dose (with eGFR dose adjustment) of low molecular weight heparin was used subcutaneously in all patients treated with anticoagulants. In the COVID-19 negative group 5 (33%) patients received LMWH, 8 (53%) of them non vitamin-K antagonists oral anticoagulants (4 rivaroxaban, 3 apixaban, 1 dabigatran), and 2 (13%) of them received unfractionated heparin infusion.

The most commonly used P2Y12 inhibitor in the COVID-19 group was clopidogrel (68%) (often accompanied by anticoagulants), whereas ticagrelor was the main choice in others (75%). Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin II receptor blockers (ARBs) were used less often by COVID-19 patients ($p = 0.036$), whereas the use of catecholamines and steroids was the opposite ($p = 0.002$ and $p < 0.0001$; respectively). Regarding vasoactive medications, patients with CS were treated with norepinephrine, dopamine, and dobutamine. None of the patients received milrinone, levosimendan, vasopressin or isoproterenol.

Discussion

Treatment delay and clinical outcomes

In our study, we investigated and compared demographic, angiographic, and periprocedural characteristics along with in-hospital mortality in patients with STEMI and with or without concomitant COVID-19 in the Polish population. Hawranek *et al.* in the early stage of the pandemic described the treatment logistics and baseline characteristics of the abovementioned patients [26]. Kite *et al.* in “International Prospective Registry of Acute Coronary Syndromes in Patients with COVID-19” compared these patients with historical pre-COVID-19 cohorts [27]. To eliminate the differences resulting from reduced resources of burdened healthcare in the COVID-19 era and their impact on patient mortality, we compared patients hospitalized at the same time, which makes this publication unique in this area. The best example is a similar time from symptom onset to reperfusion in our study between the non-COVID-19 and COVID-19 positive group (median (Q1–Q3); 165 (130–202) vs. 170 (123–210), $p = 0.86$), in contrast to the abovementioned study by Kite *et al.* [27]. Significantly prolonged delays in patients seeking medical care may directly translate into excessive mortality in myocardial infarction and influence other measured parameters [28]. Despite a comparable delay, COVID-19 patients had significantly higher mortality rates in our study, 48% vs. 10%, which is in the wide range observed around the world when compared to the pre-COVID-19 era. (15.4–79.9%) [12]. This allowed us to exclude delay as a cause of increased mortality in this group.

Time of admission

Sorita *et al.* observed that patients with acute coronary syndromes admitted to hospital during off-hours have

higher mortality and patients with STEMI have longer door-to-balloon times [29]. In our study there was no difference between the COVID-19 positive and non-COVID-19 groups with regard to the number of off-hours admissions. Therefore, the differences we observed between the groups did not arise from the time of hospital admission. The non-significantly higher off-hours mortality might reach statistical significance in a larger sample size.

Cardiogenic shock

Prediction of in-hospital mortality based on the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score in COVID-19-positive patients has already been assessed positively by Wójcik *et al.* [30]. This is most likely related to the more frequent occurrence of CS (13% vs. 32%; $p = 0.035$), i.e. lower systolic blood pressure and lower left ventricular ejection fraction (median (Q1–Q3); 35 (33–43) vs. 45 (33–50); $p = 0.037$), which may affect the class on the Killip scale [31]. These parameters are used in the calculation of the GRACE risk score [25]. Higher CS incidence could be related to lower rates of post-procedural Thrombolysis in Myocardial Infarction 3 (TIMI) flow grade (90% vs. 72%; $p = 0.044$). Several reports noted a higher thrombus burden in COVID-19 positive STEMI patients [15, 32]. In the study performed by Choudry *et al.* myocardial blush grade was significantly lower and correlated with D-dimer level [15]. All of that can suggest that increased thrombogenicity is a direct effect of the SARS-CoV-2 infection. It not only appears as a venous thromboembolism disease but may trigger an arterial thrombosis and lead to a lower observed postprocedural TIMI-3 flow grade and higher incidence of CS [33].

We noted high in-hospital mortality in patients with CS (61.9%) and it was higher in the COVID-19(+) group (75% vs. 53%); however, the difference did not reach statistical significance ($p > 0.05$). Advances in reperfusion therapy have been associated with improvements in survival, but in-hospital mortality remains high in this state (27–51%) [34]. The first attempts to use veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19 positive patients with cardiogenic shock as a treatment of the last possible choice showed high 30-day mortality, but availability and rapid initiation of other methods of mechanical cardiac support or widespread use of levosimendan could improve outcomes in this group of patients [35–38].

Despite common knowledge about milder infection courses in patients using ACEIs or ARBs, they were used less frequently by non-COVID-19 patients (60% vs. 80%; $p = 0.036$) [39]. Hypotension observed in CS, which is a contraindication to the use of this group of drugs, could directly contribute to such observations [40]. As regards antiplatelet therapy, clopidogrel was the most frequently chosen P2Y12 (68%) in COVID-19 positive patients, which coincides with the frequency of the use of anticoagulants (68% and 72%).

Radiation exposure

Radiation exposure was higher in the COVID-19 positive group. It could be related to technical difficulties that may emerge while wearing personal protective equipment in contact with COVID-19 suspected patients. On the other hand, during the epidemic wave, infection sta-

tus was often unknown on admission and it was widely used in all cases. Therefore, higher radiation exposure could be related to a diverse level of PCI complexity and lesion morphology [41]. Our study however did not provide these detailed data. Tokarek *et al.* suggested that invasive cardiologist experience might be related to the

Table III. Baseline characteristics, laboratory parameters and percutaneous coronary intervention details after propensity score matching

Variable	Non-COVID-19 n = 25	COVID-19 positive n = 25	P-value
Length of hospital stay [days]	5 (4–7)	13 (6–20)	0.002
Mechanical ventilation, n (%)	1 (4)	14 (56)	< 0.0001
Ejection fraction (%)	45 (40–50)	35 (33–43)	0.018
Cardiogenic shock, n (%)	2 (8)	8 (32)	0.033
Cardiac arrest, n (%)	2 (8)	2 (8)	1
GRACE score	155 (131–189)	180 (154–226)	0.04
Off-hours admission, n (%)	11 (44)	13 (52)	0.57
Deaths, n (%)	2 (8)	12 (48)	0.002
Laboratory parameters on admission:			
Hemoglobin [g/l]	14.2 (13.4–15.2)	13.4 (12.7–14.1)	0.08
Platelets [$\times 10^9/l$]	245 (216–273)	207 (172–352)	0.36
White blood cells [$\times 10^9/l$]	12.09 (9.38–13.46)	10.37 (7.68–14.18)	0.46
Creatinine [$\mu\text{mol/l}$]	75.16 (62.78–81.35)	74.27 (60.13–103.45)	0.85
hsCRP [mg/l]	11.5 (4–35.5)	84.7 (12.8–179.8)	0.016
Procalcitonin [ng/ml]	0.16 (0.05–0.3)	0.24 (0.07–0.089)	0.40
NT-pro-BNP [pg/ml]	1764 (777–4123)	3644 (2568–6939)	0.069
hsTnI [ng/ml]	20988 (2351–25000)	8259 (2501–23527)	0.30
Maximum hsTnI [ng/ml]	25000 (8389–25000)	14632 (8849–25000)	0.41
D-dimer [ng/ml]	822 (572–2722)	11573 (1383–52785)	0.01
Fibrinogen [g/l]	3 (2.7–3.4)	2.9 (2.3–4.0)	0.75
LDL [mg/dl]	98.32 \pm 27.85	80.88 \pm 36.94	0.06
Procedural characteristics and treatment:			
Symptom onset to reperfusion [min]	144 (130–193)	170 (123–210)	0.64
Door-to-balloon time [min]	26 (22–33)	29 (21–59)	0.34
Access, n (%):			
Radial	24 (96)	23 (92)	1
Femoral	1 (4)	2 (8)	1
Culprit vessel, n (%):			
LMS	1 (4)	1 (4)	1
LAD	13 (52)	11(44)	0.32
Cx	4 (16)	4 (16)	1
RCA	7 (28)	9 (36)	0.54
Three-vessel disease (3VD), n (%)	6 (24)	8 (32)	0.52
Baseline TIMI flow grade, n (%):			
0–1	23 (92)	11 (44)	0.16
2	8 (32)	12 (48)	0.25
3	1 (4)	2 (8)	0.63
Postprocedural TIMI 3 flow grade, n (%)	24 (96)	18 (72)	0.048
GP IIb/IIIa inhibitor use, n (%)	8 (32)	11 (44)	0.38
Aspiration thrombectomy use, n (%)	3 (12)	5 (20)	0.7
Stent implantation, n (%)	24 (96)	22 (88)	0.6

Data are given as mean \pm standard deviation, median (interquartile range) or number (percentage).

mortality in patients with CS and STEMI [41]. All of the invasive cardiologists in our study were highly experienced in PCI; however, we cannot rule out that higher radiation exposure might also be related to some differences in proficiency among them.

Conclusions

Our study demonstrates high in-hospital mortality and prevalence of CS in subjects with STEMI and concomitant COVID-19 compared to non-COVID-19 STEMI patients hospitalized at the same time, which eliminates differences resulting from reduced resources of burdened healthcare when compared to the pre-COVID era. The strength of this study is that it presents real-world consecutive data from all patients with STEMI admitted to a single center during the COVID-19 outbreak. Infected patients had elevated GRACE risk score, hsCRP, and D-dimer, and postprocedural TIMI 3 flow grade was less frequently observed in this group. They required prolonged hospitalization and often mechanical ventilation.

Limitations of the study

It is a relatively small, monoethnic, observational study in a single center and therefore has several limitations of this kind of analysis. Nonrandomized design is crucial; however, we confirmed most of the differences and similarities between the groups in propensity score matching (Table III). Another major limitation is lack of long-term follow-up. All of the invasive cardiologists in our study were highly experienced in PCI, but we cannot rule out that the differences we found could be related to their individual predispositions. Moreover, we have not got any specific information about possible technical problems which could lead to no-reflow syndrome and increased periprocedural mortality. The clinical relevance of our findings needs to be further explored in a larger number of patients in a multicenter study.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17: 46-64.
2. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020; 120: 998-1000.
3. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2043-55.
4. Stefanini GG, Chiarito M, Ferrante G, et al. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart* 2020; 106: 1512-8.
5. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 601-10.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40: 237-69.
7. Cheruiyot I, Kipkorir V, Ngure B, et al. Arterial thrombosis in coronavirus disease 2019 patients: a rapid systematic review. *Ann Vasc Surg* 2021; 70: 273-81.
8. Ward A, Sarraju A, Lee D, et al. COVID-19 is associated with higher risk of venous thrombosis, but not arterial thrombosis, compared with influenza: Insights from a large US cohort. *medRxiv* 2021; 2021.10.15.21264137.
9. Fröbert O, Götzberg M, Erlinge D, et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation* 2021; 144: 1476-84.
10. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018; 378: 345-53.
11. Kaziród-Wolski K, Zajac P, Zabojszcz M, et al. The effect of COVID-19 on the perioperative course of acute coronary syndrome in Poland: the estimation of perioperative prognosis and neural network analysis in 243,515 cases from 2020 to 2021. *J Clin Med* 2022; 11: 5394.
12. Gitto M, Novelli L, Cozzi O, et al. Specific characteristics of STEMI in COVID-19 patients and their practical implications. *Kardiol Pol* 2022; 80: 266-77.
13. Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, et al. ST-segment elevation myocardial infarction. *Nat Rev Dis Prim* 2019; 5: 39.
14. Komiyama K, Nakamura M, Tanabe K, et al. In-hospital mortality analysis of Japanese patients with acute coronary syndrome using the Tokyo CCU Network database: applicability of the GRACE risk score. *J Kardiol* 2018; 71: 251-8.
15. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1168-76.
16. Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 628-9.
17. Gąsior M, Gierlotka M, Tycińska A, et al. Effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on the number of hospitalizations for myocardial infarction: regional differences. Population analysis of 7 million people. *Kardiol Pol* 2021; 78: 1039-42.
18. Bryndza MA, Litwinowicz R, Bartuś S, et al. Incidence of mechanical complications following myocardial infarction during the first two months of the COVID-19 pandemic in the Southern Poland region: a multicenter study. *Kardiol Pol* 2021; 79: 66-8.
19. Siudak Z, Grygier M, Wojakowski W, et al. Clinical and procedural characteristics of COVID-19 patients treated with percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 96: E568-75.
20. Tokarek T, Dziewierz A, Malinowski KP, et al. Treatment delay and clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *J Clin Med* 2021; 10: 3920.
21. Kaziród-Wolski K, Sielski J, Sidło J, et al. The most relevant factors affecting the perioperative death rate in patients with acute coronary syndrome and COVID-19, based on annual follow-up in the ORPKI Registry. *Biomedicines* 2021; 9: 1813.
22. Wójcik M, Gąsior A, Karpiak J, et al. Treatment outcomes of COVID-19 patients in bi-disciplinary cardiology and cardiac surgery ward. *Kardiol Pol* 2022; 80: 211-4.

23. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. WHO - Interim Guid. 2020; 2019(January): 1-7.
24. Eur Soc Cardiol Guidel Sci Doc. www.escardio.org.
25. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345-53.
26. Hawranek M, Grygier M, Bujak K, et al. Characteristics of patients from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic: the first report. *Kardiologia Pol* 2021; 79: 192-5.
27. Kite TA, Ludman PF, Gale CP, et al. International prospective registry of acute coronary syndromes in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2466-76.
28. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 1065-74.
29. Sorita A, Ahmed A, Starr SR, et al. Off-hour presentation and outcomes in patients with acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: 1-16.
30. Wójcik M, Karpiak J, Zaręba L, et al. The GRACE risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and concomitant COVID-19. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2022; 7: 116-23.
31. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 340-8.
32. De Luca G, Algowhary M, Uguz B, et al. SARS-CoV-2 positivity, stent thrombosis, and 30-day mortality in STEMI patients undergoing mechanical reperfusion. *Angiology* 2022; doi: 10.1177/00033197221129351.
33. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax* 2021; 76: 412-20.
34. Van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: 232-68.
35. Suwalski P, Staromłyński J, Braczkowski J, et al. Transition from Simple V-V to V-A and Hybrid ECMO Configurations in COVID-19 ARDS. *Membranes* 2021; 11: 434.
36. Basir MB, Kapur NK, Patel K, et al. Improved outcomes associated with the use of shock protocols: updates from the national cardiogenic shock initiative. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93: 1173-83.
37. Tycińska A, Gierlotka M, Bugajski J, et al. Pozycja lewozymendanu w terapii pacjentów z ostrymi stanami kardiologicznymi. Stanowisko Ekspertów Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej Polskiego Towarzystwa kardiologicznego. Wersja skrócona, spójna z wersją angielską. *Kardiologia Polska* 2020; 78 Suppl IV: 67-77.
38. Shang G, Yang X, Song D, et al. Effects of levosimendan on patients with heart failure complicating acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 453-63.
39. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; 106: 1503-11.
40. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
41. Tokarek T, Dziewierz A, Plens K, et al. Radial approach reduces mortality in patients with st-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *Polish Arch Intern Med* 2021; 131: 421-8.

The GRACE risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and concomitant COVID-19

Mariusz Wójcik¹, Jakub Karpiak¹, Lech Zaręba², Andrzej Przybylski^{1,3}

¹Clinical Department of Cardiology with the Acute Coronary Syndromes Subdivision, Clinical Provincial Hospital No. 2, Rzeszow, Poland

²Interdisciplinary Center for Computational Modelling, College of Natural Sciences, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland

³Medical College, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland

Submitted: 8 June 2022

Accepted: 14 July 2022

Arch Med Sci 2022; 7: e116–e123

DOI: <https://doi.org/10.5114/amsad/152107>

Copyright © 2022 Termedia & Banach

Corresponding author:

Dr. Mariusz M. Wójcik
Clinical Department
of Cardiology with
the Acute Coronary
Syndromes Subdivision
Clinical Provincial
Hospital No. 2
Rzeszow, Poland
E-mail: mariuszwójcik88@gmail.com

Abstract

Introduction: Acute coronary syndrome represents a major cause of mortality throughout the world. To date, there are only a few reports of ST-segment elevation type 1 myocardial infarction in patients with COVID-19. The aim of this study was to describe the clinical and angiographic characteristics alongside the prediction of in-hospital mortality using the GRACE risk score in this group.

Material and methods: This was a single-center, retrospective study of consecutive patients admitted to a multi-specialist hospital with confirmed ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and treated with primary percutaneous coronary intervention. Demographic, clinical and angiographic characteristics were compared between survivors and non-survivors.

Results: Twenty-five patients, of whom 23 (92%) were men, with confirmed STEMI and COVID-19, with a median age of 70 years and high comorbidity burden, were included in this study. They were treated with percutaneous coronary intervention and 12 (48%) of them died. Non-survivors had elevated high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ($p = 0.026$) and D-dimer ($p = 0.042$) and reduced left ventricular ejection fraction (30 ± 9 vs. 41 ± 7 ; $p = 0.003$). Postprocedural TIMI 3 flow grade was less frequently observed in this group ($p = 0.039$). There was a higher GRACE score in the non-survivor group (mean \pm SD; 210 ± 35 vs. 169 ± 42 , $p = 0.014$). In ROC analysis, GRACE score predicted in-hospital death with an AUC of 0.788 (95% CI: 0.6–0.98, $p = 0.014$). A score of 176 was identified as the optimal cut-off with a sensitivity of 92% and specificity of 69%.

Conclusions: The GRACE risk score is a good predictor of in-hospital mortality in patients presenting with STEMI with concomitant COVID-19.

Key words: COVID-19, GRACE score, myocardial infarction, in-hospital mortality.

Introduction

Cardiovascular complications develop frequently in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [1]. Acute coronary syndromes (ACS) remained the leading cause of death and disability all over the world [2, 3]. Systemic viral infections may generate plaque rupture and thrombosis [4, 5]. Notably, patients with COVID-19 and ACS have rarely been described in reports [6–9].

All ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients should undergo an early assessment of both short-term risk on admission and long-term risk at discharge [10]. Selecting the group of patients with an unfavorable prognosis makes it possible to take actions that can potentially prevent the occurrence of adverse events. These actions include prolonged monitoring of basic vital parameters such as electrocardiogram (ECG), SaO₂, blood pressure or delayed discharge after myocardial infarction. Prognostic scoring systems including the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score and thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score have been reported to be useful in predicting in-hospital and long-term mortality among patients with ACS [11, 12]. There are eight parameters used to calculate the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score – age, heart rate, systolic blood pressure, initial creatinine level, Killip class, pre-hospital cardiac arrest, elevated cardiac markers and ST-segment elevation or depression – which are evaluated to calculate the risk of in-hospital mortality [11, 13]. The original GRACE data did not include patients with concomitant SARS-CoV-2 infection.

Sparse reports of cardiac catheterization in patients with concomitant COVID-19 reveal a variety of angiographic findings in patients with ACS including obstructive coronary disease (type 1 myocardial infarction), angiographically normal epicardial arteries (e.g. stress-induced cardiomyopathy) or high thrombus burden [14, 15]. In others, fibrinolytic therapy was the main treatment strategy so there is no information regarding coronary arteries [16].

As there are limited reports on patients with STEMI and COVID-19 treated with percutaneous coronary intervention (PCI), we aimed to describe their demographic, angiographic and periprocedural characteristics along with their clinical outcomes. Moreover, the present study aimed to examine the association between the GRACE risk score and in-hospital mortality in this group of patients, which, to our best knowledge, has not been done so far.

Material and methods

This was a single-center, retrospective study of 25 patients admitted to a multi-specialist hospital where a cardiology ward for COVID-19 patients was established. The ward existed from October 23, 2020 to April 23, 2021 (exactly 6 months). Anonymized data were gathered retrospectively. This study was designed to assess the mortality rate in the group of patients with both STEMI and COVID-19 and to compare baseline characteristics, the angiographic view, and procedural and clinical outcomes between survivors and non-survivors.

The analyzed endpoint was in-hospital mortality from any cause. None of the patients had been fully vaccinated against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Patients were diagnosed as having COVID-19 infection through positive results on PCR testing of nasopharyngeal samples in the post-catheterization period. STEMI was defined based on the presence of typical chest pain combined with ST-segment elevation in a 12-lead electrocardiogram following the fourth universal definition of myocardial infarction [17].

Both comorbidities and risk factors were identified based on medical history or prior diagnosis or treatment and defined based on the up-to-date ESC guidelines [18].

Laboratory parameters

Blood samples were obtained on admission before cardiac catheterization. Blood cell count, glucose, creatinine, high-sensitivity troponin I (hs-TnI), procalcitonin (PCT) and lipid profile were measured using routine laboratory techniques. The blood count was measured by a Siemens high volume hematology analyzer ADVIA 2120i. A sodium citrate tube and ACL TOP 500 analyzer were used for quantitative D-dimer measurement. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was measured quantitatively by immunoturbidimetric assay (Abbott Alinity C, Illinois, U.S.A.).

Interventional procedures

During the study period, in the case of confirmed or suspected COVID-19 positive patients medical personnel wore full personal protective equipment during contact.

Obstructive coronary artery disease was defined as the presence of significant narrowing of the vessel > 50%. All patients underwent immediate coronary angiography and no one was treated with fibrinolysis.

The interventional strategy, including the use of direct stenting, balloon pre- and post-dilatation, aspiration thrombectomy, the use of glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitors and the type of stent, was at the discretion of the operator and according to guidelines. All subjects were administered a loading dose of aspirin 300 mg and either clopidogrel (600 mg), ticagrelor (180 mg) or prasugrel (60 mg). Maintenance therapy consisted of a daily dose of 75 mg of aspirin and either clopidogrel (75 mg), ticagrelor (90 mg twice a day) or prasugrel (10 mg). During primary PCI unfractionated heparin was given intravenously in a loading dose of 70 to 100 U/kg or 50 to 70 U/kg in the case of glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) inhibitor use.

Assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF) was performed using the echocardiographic biplane Simpson method.

Prediction of in-hospital mortality was based on the GRACE risk score and the calculation was performed by identifying and summing the scores for each predictive factor [11].

Statistical analysis

Data were analyzed using PQStat v.1.8.2.232 Software (Poznan, Poland). Categorical variables were expressed as numbers and percentages. The Student *t*-test (the number of degrees of freedom (df) was 23) was used for variables with normal distribution (Shapiro-Wilk test) and the values were presented as mean \pm SD. Others were analyzed using the Mann-Whitney *U* test and expressed as median with IQR (25th and 75th). Qualitative data were compared by the χ^2 (the number of df was 1) and Fisher's exact test. The association between parameters was assessed by Spearman's rank correlation test. Receiver operating characteristics (ROC) curve and area under the curve (AUC) with optimal cut-off were used to analyze the discriminatory power of the GRACE scale. A two-tailed *p*-value < 0.05 indicates statistical significance and the confidence interval (CI) was 95%.

Results

Patient characteristics

The study population consisted of 25 consecutive patients with confirmed STEMI who were admitted during 6 months. From October 23rd 2020 to April 23rd 2021 they were admitted to the cardiological ward and completed their hospital stay (i.e. discharge or death). In each case, a positive result was obtained on the first day of stay; hence they were defined as community-acquired infections.

The demographic and clinical characteristics of the studied groups are presented in Table I.

The median age was 70 years and 92% were male. 100% of them were of the Caucasian race. There were no significant differences in age, sex or body mass index (BMI) between the two groups. The median hospitalization duration was longer in the survivor group than in non-survivors (median (Q1–Q3); 17 (13–21) vs. 8.5 (3.5–14.5) days, respectively, *p* = 0.026). Total mortality was 48% (12 of 25 subjects, of whom 75% were older than 65 years (9 of 12)).

Despite higher rates of mechanical ventilation in the non-survivor group, this did not reach significance (67% vs. 46%, *p* = 0.3). It is worth noting that there was a tendency (with borderline significance) to higher prevalence of cardiogenic shock in the non-survivor group (50% vs. 15%, *p* = 0.097). The number of pre-hospital cardiac arrests was comparable in both groups. Reduced LVEF

was observed in the non-survivor group (mean \pm SD; 30 \pm 9 vs. 41 \pm 7, *p* = 0.003) (Figure 1).

No difference between the groups was observed concerning the ECG presentation. The most common was an infarction of an anterior wall (52%).

The most widespread cardiovascular risk factor or disease was arterial hypertension (68%), followed by diabetes mellitus (48%) and obesity (40%).

There was a higher GRACE score in the non-survivor group (mean \pm SD; 210 \pm 35 vs. 169 \pm 42, *p* = 0.014). In ROC analysis, GRACE score predicted in-hospital death with an AUC of 0.788 (95% CI: 0.6–0.98, *p* = 0.014) (Figure 2). A score of 176 was identified as the optimal cut-off with a sensitivity of 92% and specificity of 69%. Of note, only one patient with in-hospital death had a GRACE score < 176 in the present study.

Laboratory parameters on admission are presented in Table I. Non-survivors had a higher level of hsCRP (median (Q1–Q3); 131 (72–190) vs. 13 (4–96), *p* = 0.026) and D-dimer (median (Q1–Q3); 27327 (5070–78476) vs. 652 (474–1498), *p* = 0.042) (Figure 1).

GRACE score was positively correlated with procalcitonin (*r* = 0.604, *p* = 0.004), whereas it was negatively correlated with LVEF (*r* = –0.498, *p* = 0.016). D-dimer was positively correlated with N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) (*r* = 0.794, *p* = 0.0061).

Procedural characteristics and treatment

A primary PCI procedure was performed in all patients in both groups (Table II). Median door-to-balloon times were well below 60 min and comparable in both groups. Access through the radial artery was the most commonly used one. We found no differences with regard to the culprit artery. The left anterior descending artery was the most often responsible for myocardial infarction (44%) followed by the right coronary artery (36%) and circumflex artery (16%). Similar levels of baseline TIMI flow grade, the rate of aspiration thrombectomy use and successful stent implantation were observed in both groups. Postprocedural TIMI 3 was slightly less frequently observed in the non-survivor group (*p* = 0.039); however, this did not directly translate into more frequent use of GP IIb/IIIa inhibitors (*p* = 0.64). Only second-generation stents were implanted, of which the most common antiproliferative substance in both groups was sirolimus (48%).

Pharmacotherapy is presented in Table II.

The most commonly used P2Y12 inhibitor in combination with aspirin was clopidogrel (68%) followed by ticagrelor (28%). B-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs)/

Table I. Characteristics of the studied groups

Variable	All patients (n = 25)	Survivors (n = 13)	Non-survivors (n = 12)	P-value
Age [years]	69.94 ±8.91	71.58 ±7.98	67.85 ±9.65	0.30
Male sex, n (%)	23 (92)	13 (100)	10 (83)	0.22
BMI [kg/m ²]	29.50 ±6.38	30.4 ±6.29	28.41 ±6.95	0.63
Length of hospital stay [days]	13 (6–20)	17 (13–21)	8.5 (3.5–14.5)	0.026
Mechanical ventilation, n (%)	14 (56)	6 (46)	8 (67)	0.3
LVEF (%)	36 ±10	41 ±7	30 ±9	0.003
Cardiogenic shock, n (%)	8 (32)	2 (15)	6 (50)	0.097
Cardiac arrest, n (%)	3 (12)	2 (15)	1 (8)	1
GRACE score	189 ±44	169 ±42	210 ±35	0.014
ECG presentation, n (%):				
Anterior	13 (52)	6 (46)	7 (58)	0.54
Inferior	7 (28)	4 (31)	3 (25)	1.0
Lateral	3 (12)	3 (23)	0	0.22
Posterior	2 (8)	0	2 (17)	0.22
Risk factors and comorbidities, n (%):				
Diabetes mellitus	12 (48)	5 (38)	7 (58)	0.318
Arterial hypertension	17 (68)	10 (77)	7 (58)	0.41
Obesity	10 (40)	6 (46)	4 (33)	0.69
Coronary artery disease	6 (24)	4 (31)	2 (17)	0.64
Smoking	7 (28)	4 (31)	3 (25)	1
Previous stroke	4 (16)	2 (15)	2 (17)	1
Dyslipidemia	7 (28)	4 (31)	3 (25)	1
Rheumatic disorder	1 (4)	0	1 (8)	0.48
Atrial fibrillation	7 (28)	2 (15)	5 (42)	0.20
Pulmonary disease	1 (4)	0	1 (8)	0.48
Laboratory parameters on admission:				
Hemoglobin [g/l]	13.4 (12.7–14.1)	13.2 (12.7–13.7)	13.95 (12.2–14.85)	0.32
Platelets [10 ⁹ /l]	206.5 (171.75–352.25)	233 (189–392)	206 (156–308)	0.49
White blood cells [10 ⁹ /l]	11.22 ±4.76	9.58 ±3.55	13 ±5.39	0.07
Creatinine [μmol/l]	74 (60–103)	74 (70–80)	73 (56–124)	0.76
hsCRP [mg/l]	84.7 (12.8–179.8)	12.8 (4.4–96)	131.45 (72.25–189.9)	0.026
Procalcitonin [ng/ml]	0.24 (0.07–0.89)	0.29 (0.07–0.52)	0.21 (0.04–0.97)	0.97
NT-pro-BNP [pg/ml]	3644 (2568–6939)	3399 (691–3644)	6579 (2859–19496)	0.17
hsTnI [ng/ml]	8259 (2501–23527)	8004 (2501–14424)	17543 (2299–25000)	0.25
Maximum hsTnI [ng/ml]	14632 (8849–25000)	13061 (8259–17601)	24263 (11559–25000)	0.17
D-dimer [ng/ml]	11573 (1383–52785)	652 (474–1498)	27327 (5070–78476)	0.042
LDL [mg/dl]	80.88 ±36.94	90.67 ±39.20	57.40 ±15.96	0.09

Data are given as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or number (percentage). BMI – body mass index, ECG – electrocardiogram, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein, hs-TnI – high-sensitivity troponin I, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, LVEF – left ventricular ejection fraction, NT-pro-BNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide.

angiotensin II receptor blocker (ARBs) were used less often by non-survivors ($p = 0.002$ and $p = 0.015$; respectively), whereas the use of catecholamines was the opposite ($p = 0.028$).

Discussion

The current study was the first to assess the GRACE risk scoring system suitability for individuals with SARS-CoV-2 infection. We found

Table II. Procedural characteristics and treatment

Variable	All patients (n = 25)	Survivors (n = 13)	Non-survivors (n = 12)	P-value
Symptom onset to reperfusion [min]	170 (123–210)	172 (133–240)	152 (119–201)	0.43
Door-to-balloon time [min]	29 (21–59)	27 (20–74)	30 (23–51)	0.76
Access, n (%):				
Radial	23 (92)	12 (92)	11 (92)	1
Femoral	2 (8)	1 (8)	1 (8)	1
Culprit vessel, n (%):				
LMS	1 (4)	1 (8)	0	1
LAD	11 (44)	4 (31)	7 (58)	0.17
Cx	4 (16)	3 (23)	1 (8)	0.59
RCA	9 (36)	5 (38)	4 (33)	1
Three-vessel disease (3VD), n (%)	8 (32)	6 (46)	2 (17)	0.20
Baseline TIMI flow grade, n (%):				
0–1	11 (44)	4 (31)	7 (58)	0.17
2	12 (48)	7 (54)	5 (42)	0.54
3	2 (8)	2 (15)	0	0.48
Postprocedural TIMI 3 flow grade, n (%)	21 (84)	13 (100)	8 (67)	0.039
GP IIb/IIIa inhibitor use, n (%)	5 (20)	2 (15)	3 (25)	0.64
Aspiration thrombectomy use, n (%)	5 (20)	2 (15)	3 (25)	0.64
Stent implantation, n (%)	22 (88)	12 (92)	10 (83)	0.59
Second generation DES, n (%):				
Sirolimus	12 (48)	7 (54)	5 (42)	0.54
Zotarolimus	4 (16)	1 (8)	3 (25)	0.32
Everolimus	6 (24)	4 (31)	2 (17)	0.64
Radiation exposure [mGy]	465 (232–732)	333 (231–785)	492 (280–711)	0.61
Therapy, n (%):				
ASA + clopidogrel	17 (68)	8 (62)	9 (75)	0.67
ASA + ticagrelor	7 (28)	4 (31)	3 (25)	1
ASA + prasugrel	1 (4)	1 (8)	0	1
Anticoagulants	18 (72)	7 (54)	11 (92)	0.07
B-blockers	18 (72)	13 (100)	5 (42)	0.002
ACEIs/ARBs	15 (60)	11 (85)	4 (33)	0.015
Statins	23 (92)	13 (100)	10 (83)	0.22
Steroids	16 (64)	8 (62)	8 (67)	1
Convalescent plasma	1 (4)	0	1 (8)	0.48
Remdesivir	9 (36)	4 (31)	5 (42)	0.68
Catecholamines	11 (44)	3 (23)	8 (67)	0.028

Data are given as median (interquartile range) or number (percentage). 3VD – three-vessel disease, ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB – angiotensin II receptor blocker, ASA – acetylsalicylic acid, Cx – circumflex artery, DES – drug-eluting stent, GP IIb/IIIa – glycoprotein IIb/IIIa, LAD – left anterior descending artery, LMS – left main stem, RCA – right coronary artery, TIMI – thrombolysis in myocardial infarction.

a strong correlation between the GRACE risk score and short-term death despite the small sample. A score ≥ 176 indicated a high risk for patients with STEMI. Another factor associated with mortality in this group is decreased LVEF as assessed by transthoracic echocardiography, which is in line with other observations (in non-COVID-19

patients); however, it was not taken into account when projecting the GRACE risk score [19, 20]. The overall mortality in this study was 48%, which is lower than in a smaller case series in New York (72%) and slightly higher than was reported in a case series in Italy (39.3%, 3.6% still hospitalized) [8, 9]. When comparing these groups it is

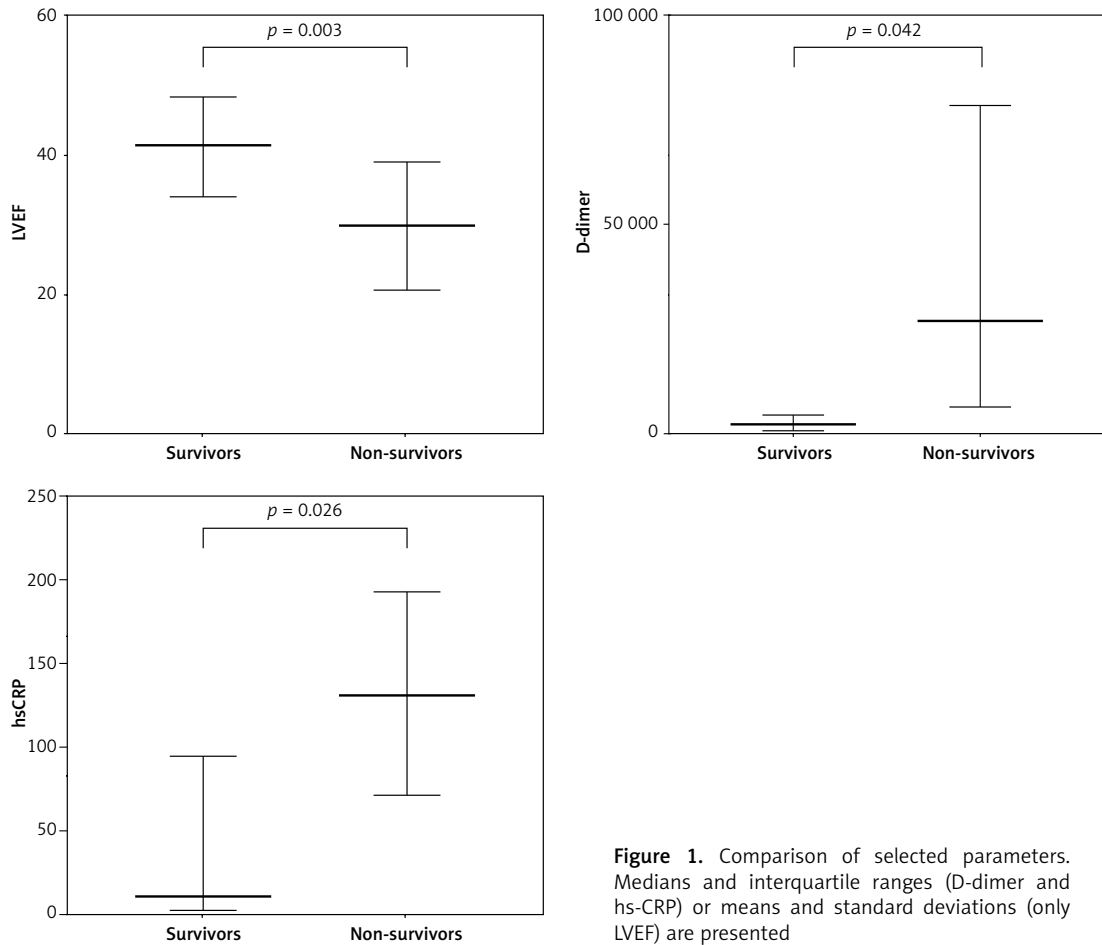


Figure 1. Comparison of selected parameters. Medians and interquartile ranges (D-dimer and hs-CRP) or means and standard deviations (only LVEF) are presented

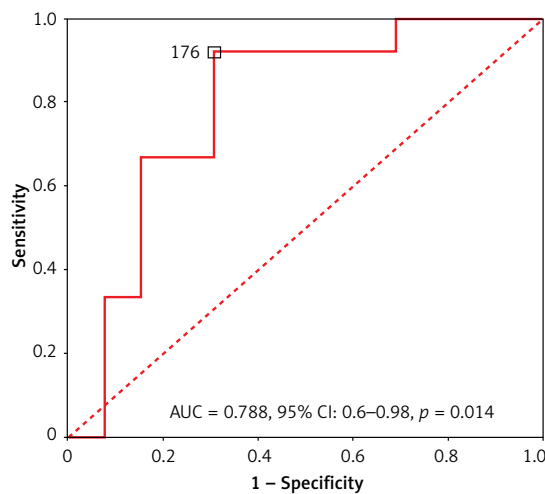


Figure 2. ROC curve of the total GRACE risk score for in-hospital mortality. Optimal cutoff and AUC (with 95% CI) are presented

worth noting that our patients were older and had a greater number of comorbidities.

COVID-19 infection is associated with a pro-thrombotic state [21]. The presence of venous thromboembolism is related to disease severity and clinical outcome among patients with

COVID-19 [22]. We found that non-survivors had higher levels of high-sensitivity C-reactive protein and D-dimers which reflect a systemic inflammatory response and prothrombotic state. These parameters were also found to be independently associated with a higher mortality rate in non-COVID-19 patients with STEMI [23, 24]. Choudry *et al.* reported that there is strong evidence for a higher load of thrombus in subjects presenting with STEMI and concomitant COVID-19 infection reflected by higher thrombus grade, more frequent use of aspiration thrombectomy and GP IIb/IIIa inhibitor when compared with non-COVID-19 patients [15]. When comparing groups of patients with myocardial infarction and SARS-CoV-2 in both our and the above-mentioned study, similar frequency was observed with regard to the use of aspiration thrombectomy (20% in our study vs. 17.9%); however, the use of GP IIb/IIIa in our group was less frequent (20% vs. 59%) but still higher than in non-COVID-19 patients (9.2%) [15]. Surprisingly, the most frequently chosen P2Y12 inhibitor in our study was clopidogrel (68%), which cannot be explained by the need for anticoagulation due to the risk of thromboembolism in the course of

atrial flutter or fibrillation (28%). However, due to numerous reports of effectiveness in the prevention of major thromboembolic events and death, therapeutic doses of heparin were widely used in our group [25]. In this case, the use of prasugrel or ticagrelor could have led to major bleeding compared to clopidogrel [26, 27]. In some cases, clopidogrel was chosen by the patient due to financial reasons dictated by the large discrepancy in the purchase prices.

Unlike other reports, all of our patients were treated with primary percutaneous coronary intervention [16]. None of them was treated with fibrinolytic therapy. The optimal management strategy for patients with STEMI and coexisting COVID-19 was a substantial challenge at the beginning of the pandemic. In order to mitigate the spread of the disease, before the mechanisms of transmission of the infection were fully understood, fibrinolysis was a procedure recommended by Chinese experts in stable individuals who presented within 12 h of symptom onset and did not have any contraindications [28]. However, primary PCI remained generally the standard of care for STEMI patients when it could be provided in a timely fashion [29].

As regards pharmacotherapy, B-blockers and ACEIs/ARBs were used less often by non-survivors. There is a confirmed correlation between chronic ACEI exposure and a milder course of COVID-19 [30]. However, it is worth noting that there was higher prevalence (though not significant) of cardiogenic shock in the non-survivor group, and this contraindication in drug use could translate to the differences we observed.

It is a relatively small, retrospective, monoethnic, observational study in a single center and therefore has all the limitations of this kind of analysis. Although there is no intergroup difference with regard to sex, women are underrepresented. Female sex is an independent predictor of hospital mortality in the STEMI population; however, it does not substantially improve the discriminative capacity of the GRACE risk score [31]. Despite the limitations, as far as we know, this is the first study aiming to assess the GRACE risk score in individuals with COVID-19 and STEMI. The clinical relevance of our findings needs to be further explored in a larger number of patients in a multicenter study.

In conclusion, as far as we know, this is the first study to demonstrate a significant correlation between the GRACE risk score and short-term mortality in the population with STEMI and concurrent COVID-19. Among other factors, non-survivors had elevated hsCRP and D-dimer and reduced LVEF. Postprocedural TIMI 3 flow grade was less frequently observed in this group. Nonetheless,

our results need to be validated by larger studies in the future.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wójcik M, Gąsior A, Karpiak J, et al. Treatment outcomes of COVID-19 patients in bi-disciplinary cardiology and cardiac surgery ward. *Kardiol Pol* 2022; 80: 211-4.
2. Radziejewska J, Frączkowski M, Sławuta A, et al. Can the in-hospital mortality rate in patients with ST-elevation myocardial infarctions be lowered any further? *Adv Clin Exp Med* 2021; 30: 23-7.
3. Komiyama K, Nakamura M, Tanabe K, et al. In-hospital mortality analysis of Japanese patients with acute coronary syndrome using the Tokyo CCU Network database: applicability of the GRACE risk score. *J Cardiol* 2018; 71: 251-8.
4. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 601-10.
5. Claeys MJ, Coenen S, Colpaert C, et al. Environmental triggers of acute myocardial infarction: results of a nationwide multiple-factorial population study. *Acta Cardiol* 2015; 70: 693-701.
6. Kumar N, Verma R, Lohana P, et al. Acute myocardial infarction in COVID-19 patients. A review of cases in the literature. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2021; 6: 169-75.
7. Solano-López J, Zamorano JL, Pardo Sanz A, et al. Factores de riesgo de muerte hospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio durante la pandemia de la COVID-19. *Rev Esp Cardiol* 2020; 73: 985-93.
8. Stefanini GG, Montorfano M, Trabatttoni D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation* 2020; 141: 2113-6.
9. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 – a case series. *N Engl J Med* 2020; 382: 2478-80.
10. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 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; 39: 119-77.
11. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch intern Med* 2003; 163: 2345-53.
12. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102: 2031-7.
13. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-64.
14. Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 628-9.
15. Choudry FA, Hamsheere SM, Rathod KS, et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting

- with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1168-76.
16. Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, et al. Characteristics and outcomes in patients presenting with COVID-19 and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2020; 131: 1-6.
 17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40: 237-69.
 18. No Title. *Eur Soc Cardiol Guidel Sci Doc*. :www.escardio.org.
 19. Mollema SA, Nucifora G, Bax JJ. Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart* 2009; 95: 1732-45.
 20. Syyli N, Hautamäki M, Antila K, et al. Left ventricular ejection fraction adds value over the GRACE score in prediction of 6-month mortality after ACS: the MADDEC study. *Open Heart* 2019; 6: e001007.
 21. Bauer PR. Prothrombotic state in COVID-19: myth or reality? *Mayo Clin Proc* 2021; 96: 1694.
 22. Liu Y, Cai J, Wang C, et al. A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surgery Venous Lymphat Disord* 2021; 9: 1099-111.e6.
 23. Rajendran V, Gopalan S, Varadaraj P, et al. Course of COVID-19 based on admission D-dimer levels and its influence on thrombosis and mortality. *J Clin Med Res* 2021; 13: 403-8.
 24. Milwidsky A, Ziv-Baran T, Letourneau-Shesaf S, et al. CRP velocity and short-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Biomarkers* 2017; 22: 383-6.
 25. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 1612-20.
 26. Andreou I, Briasoulis A, Pappas C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel as part of dual or triple antithrombotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32: 287-94.
 27. Jackson LR, Ju C, Zettler M, et al. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATE-ACS study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1880-9.
 28. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1111-3.
 29. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, et al. Management of Acute myocardial infarction during the covid-19 pandemic: a position statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1375-84.
 30. Hippiusley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; 106: 1503-11.
 31. Gong IY, Goodman SG, Brieger D, et al. GRACE risk score: Sex-based validity of in-hospital mortality prediction in Canadian patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2017; 244: 24-9.

Mariusz Wójcik¹, Agnieszka Wilczyńska¹, Marcin Chlebuś¹, Andrzej Przybylski^{1,2}

¹ *Clinical Department of Cardiology with the Acute Coronary Syndromes Subdivision, Clinical Provincial Hospital No. 2 in Rzeszów, Poland*

² *Faculty of Medicine, University of Rzeszów, Poland*

Address for correspondence: mariuszwojcik88@gmail.com;

PROBLEMY ELEKTROTERAPII I ELEKTROFIZJOLOGII U PACJENTÓW Z COVID-19 W DWUSPECJALISTYCZNYM ODDZIALE KARDIOLOGICZNO-KARDIOCHIRURGICZNYM

ELECTROTHERAPY AND ELECTROPHYSIOLOGY PROBLEMS OF COVID-19
INFECTED PATIENTS IN BI-DISCIPLINARY CARDIOLOGICAL
AND CARDIAC SURGERY WARD

Abstrakt

Tło: Choroba koronawirusowa (COVID-19) związana jest z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, w tym zaburzeniami rytmu serca. Ograniczone zasoby ochrony zdrowia zmniejszyły liczbę wykonywanych zabiegów z zakresu elektrofizjologii i elektroterapii, co doprowadziło do wzrostu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Celem tego badania jest ocena rzeczywistej częstości występowania zaburzeń rytmu serca, ich rodzaju oraz wykonywanych procedur z zakresu elektrofizjologii i elektroterapii wśród chorych z COVID-19 przyjętych do dwuspecjalistycznego oddziału kardiologiczno-kardiologicznego.

Metody: Przeprowadziliśmy jednośrodkową, retrospektywną analizę dotyczącą grupy pacjentów z COVID-19 i zaburzeniami rytmu serca lub koniecznością wykonania zabiegów związanych z wszczepialnymi urządzeniami do elektroterapii serca. Oceniliśmy ich charakterystykę kliniczną i częstość oraz rodzaj obserwowanych zaburzeń rytmu serca, a także procedury, które wykonano w trakcie izolacji lub po jej zakończeniu.

Wyniki: 17% chorych (38 z 227) zostało przyjętych z powodu zaburzeń rytmu serca lub konieczności implantacji, wymiany lub usunięcia wszczepialnego urządzenia do elektroterapii serca. Spośród zaburzeń rytmu serca najczęściej obserwowano migotanie lub trzepotanie przedsionków (34%), częstoskurcze komorowe (21%) lub blok przedsionkowo-komorowy (13%). Najczęściej wykonywanymi procedurami w trakcie izolacji były kolejno: koronarografia (16%), kardiowersja elektryczna (13%), implantacja kardiostymulatora (5%) i czasowa elektrostymulacja serca (5%). Ponad połowa pacjentów wymagała tlenoterapii (53%). Śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 18% (7 pacjentów z 38).

Podsumowanie: Zaburzenia rytmu serca są jednym z głównych powikłań COVID-19 – zarówno u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, jak i bez niej. Często towarzyszy im niewydolność oddechowa i obserwowana jest wysoka śmiertelność wewnątrzszpitalna. Z drugiej strony obserwuje się rosnący dług zdrowotny i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych z powodu odroczenia w czasie procedur planowych. Dlatego też należy poczynić wszelkie starania, aby zachować dostęp do zabiegów z zakresu elektroterapii i elektrofizjologii niezależnie od statusu zakażenia. W przedstawionym artykule pokazujemy, że jest to możliwe i bezpieczne w ramach jednej, odpowiednio zreorganizowanej jednostki.

Słowa kluczowe: COVID-19, elektrofizjologia, elektroterapia, zaburzenia rytmu serca

Abstract

Background: Coronavirus disease (COVID-19) has been associated with cardiac complications including cardiac arrhythmias. Decreased healthcare resources led to a reduction in electrotherapy and electrophysiology procedures and to increased mortality due to cardiovascular diseases. This research aimed to assess the real incidence of cardiac arrhythmias and electrotherapy procedures among COVID-19 patients admitted to our bi-disciplinary cardiological and cardiac surgery ward.

Methods: We conducted a retrospective analysis of patients hospitalised with COVID-19 and cardiac arrhythmias or the need to carry out procedures associated with cardiac implantable electronic devices (CIED). We assessed their clinical characteristics, the occurrence of arrhythmias and procedures performed during or after the termination of isolation.

Results: 17% of patients (38 of 227) were hospitalised due to cardiac arrhythmias or implantations, replacements or CIED removal. The most prevalent cause of hospitalisation were atrial arrhythmias (34%), ventricular arrhythmias (21%) and atrioventricular block (13%). During isolation, the most frequently performed procedures were coronarography (16%), electric cardioversion (13%), pacemaker implantation (5%) and temporary cardiac pacing (5%). 53% of patients needed oxygen supplementation. Overall in-hospital mortality was 18% (7 patients of 38).

Conclusion: Cardiac arrhythmias are one of the major complications of COVID-19 in patients with and without prior cardiovascular disease. They are associated with respiratory failure and high mortality. On the other hand, numerous elective procedures were postponed and led to increased mortality due to cardiovascular diseases. Therefore, patients, regardless of their infection status, should have access to electrotherapy and electrophysiology procedures. In this article, we show that it is possible within one properly reorganised unit.

Keywords: COVID-19, electrophysiology, electrotherapy, cardiac arrhythmias

Dynamiczna sytuacja epidemiologiczna, wynikająca z szerzącego się zakażenia koronawirusem wywołującym zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2), wymusiła gwałtowne zmiany w organizacji ochrony zdrowia [1]. Z uwagi na tworzenie oddziałów dla pacjentów z COVID-19 znacznie zmniejszyła się liczba pilnych i planowych zabiegów z zakresu elektroterapii, elektrofizjologii i kardiologii inwazyjnej [2, 3, 4]. Miało to bezpośrednie przełożenie na nadmiarowe zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych w Polsce i na całym świecie [5, 6]. Część szpitali dla pacjentów z COVID-19 nie dysponowała zapleczem do przeprowadzenia wysoko specjalistycznych procedur z zakresu kardiologii, pozostałe zmagaly się z brakiem wystarczającej liczby miejsc, a transport pacjentów do tych ośrodków zwiększał ryzyko rozprzestrzeniania się zakażeń.

Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 nie był szpitalem dedykowanym dla chorych z COVID-19, lecz jako jedyny w regionie miał możliwość wykonywania pełnego profilu zabiegów z zakresu kardiologii i kardiochirurgii. W obliczu rozwijającej się drugiej fali pandemii w Polsce utworzono więc wspólny, dwuspecialistyczny oddział dla zakażonych SARS-CoV-2, który funkcjonował przez 6 miesięcy (w okresie 23.10.2020 – 23.04.2021) [7]. Najczęstszą przyczyną hospitalizacji był ostry zespół wieńcowy (28%), ostra niewydolność serca (26%) i zapalenie płuc (13%) u osób z licznymi współistniejącymi, przewlekłymi chorobami sercowo-naczyniowymi.

Bezpośrednie uszkodzenie kardiomiocytów, niedotlenienie, burza cytokinowa czy też zaburzenia elektrolitowe to najważniejsze potencjalne przyczyny powstawania zaburzeń rytmu serca u chorych na COVID-19 [8]. Zgodnie z naszą wiedzą nie ma dostępnych publikacji opisujących ich częstość i przyjęte strategie postępowania w trakcie pandemii dotyczące polskiej populacji. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie obserwowanych zaburzeń rytmu serca, charakterystyki klinicznej pacjentów oraz procedur z zakresu elektrofizjologii i elektroterapii, które wykonano w trakcie hospitalizacji powiązanej z czasową izolacją pacjenta zakażonego SARS-CoV-2.

Metody: Przeprowadziliśmy jednoośrodkową, retrospektywną analizę dotyczącą grupy pacjentów przyjętych do nowo stworzonego oddziału, którzy wymagali hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca, pilnego zabiegu elektrofizjologicznego lub implantacji, wymiany bądź usunięcia wszczepialnego urządzenia do elektroterapii serca. Diagnoza COVID-19 stawiana była zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemio-

logów i Lekarzy Chorób Zakaźnych według metody Real Time PCR [9]. Pacjenci, u których przy przyjęciu wykluczono zakażenie wirusem SARS-CoV-2, hospitalizowani byli osobno i testowani dwa razy w tygodniu oraz w razie pojawienia się jakichkolwiek objawów infekcji. Okres izolacji ustalano zgodnie z obowiązującymi przepisami prawnymi, wynosił on 10 dni u osób bezobjawowych i objawowych, u których nie obserwowano gorączki przez co najmniej 48 godz. U pozostałych chorych izolacja trwała 14 dni. Po jej zakończeniu ozdrowieńców wypisywano do domu lub przenoszono na oddział przeznaczony dla chorych bez aktywnego zakażenia. Przez cały czas w ramach jednej komórki organizacyjnej funkcjonowały więc dwie jednostki leczące pacjentów kardiologicznych przydzielonych do nich na podstawie obecności zakażenia bądź jego braku i kontynuowano przyjęcia planowe osób z wynikiem ujemnym. Personel medyczny wyposażony był w stosowne środki ochrony osobistej [10].

W oddziale przebywali chorzy z powodu ostrej niewydolności serca (NYHA III i IV), ostrego zespołu wieńcowego, zatorowości płucnej, infekcyjnego zapalenia wsierdzia (w tym odektrodowego), infekcji łoża wszczepialnego urządzenia do elektroterapii serca, zaburzeń rytmu serca, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia osierdzia, wymagający pilnego zabiegu kardiochirurgicznego, z powikłaniami po sternotomii oraz cierpiący na zapalenie płuc z licznymi współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi [7].

Choroby sercowo-naczyniowe rozpoznano i zdefiniowano na podstawie anamnezy, wcześniejszej diagnostyki i stosowanego leczenia zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [11]. Zaburzenia rytmu serca zdefiniowano jako blok przedsionkowo-komorowy (AVB) co najmniej II stopnia, komorowe zaburzenia rytmu serca (w tym burzę elektryczną), objawową bradykardię, migotanie i trzepotanie przedsionków oraz nawracające częstoskurcze nadkomorowe.

Statystyka: Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu programu PQStat Software 1.8.2 (Poznań, Polska). Analizę rozpoczęto od sprawdzenia rozkładu zmiennych (test Shapiro-Wilka). Zmienne ciągłe przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego (rozkład normalny) lub mediany i rozkładu międykwartylowego (brak rozkładu normalnego).

Wyniki: Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna pacjentów zostały przedstawione w tabeli 1.

Od 23 października 2020 r. do 23 kwietnia 2021 r. na oddział przyjęto 227 chorych, 38 z nich (17%) wymagało hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca, konieczności przeprowadzenia pilnego zabiegu elektrofizjologicznego lub implantacji, wymiany bądź usunięcia wszczepialnego urządzenia do elektroterapii serca.

U 31 pacjentów (82%) dodatni wynik PCR otrzymano w pierwszym tygodniu hospitalizacji, z czego 28 przypadków (74%) dotyczyło pierwszej doby hospitalizacji (mediana [Q1-Q3]; 1 [1-2, 5]). Większość zakażeń miała więc charakter pozaszpitalny [12].

Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 13 (10-21), w tym czas izolacji 11 dni (7-14).

Najczęstszą przyczyną przyjęcia do szpitala w tej grupie chorych było migotanie lub trzepotanie przedsionków (34%), zarówno stwierdzono *de novo*, jak i napad u chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą oraz pogorszenie kontroli częstości rytmu serca u chorych z utrwalonym charakterem arytmii. Średnia częstość akcji komór przy przyjęciu wynosiła 129 uderzeń na minutę (odchylenie standardowe = 35). Postępowanie w tej grupie pacjentów obejmowało całe spektrum typowych działań, od kardiowersji elektrycznej w trybie pilnym (23%) lub planowym po odpowiednim okresie antykoagulacji (15%), kardiowersji farmakologicznej (8%) po kontroli częstości rytmu serca (23%) czy krioabłację balonową ujęć żył płucnych (PVI) po zakończonym okresie izolacji podczas bieżącej (8%) lub kolejnej hospitalizacji (8%) (tabela 2). U 15% doszło do samoistnego powrotu rytmu zatokowego.

Drugą co do częstości przyczynę przyjęcia do szpitala stanowił częstoskurcz komorowy (21%). W pięciu przypadkach (13%) była to burza elektryczna, jeden przypadek monomorficznego częstoskurczu z drogi odpływu prawej komory, je-

den z substratem w obrębie ściany dolno-podstawnej lewej komory oraz jeden wielokształtny częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* (TdP). W tej grupie chorych wykonano dwie ablacje z zastosowaniem systemu elektroanatomicznego CARTO (po zakończonym okresie izolacji) i dwie koronarografie (w trakcie izolacji). U dwóch chorych leczono poamidaronową nadczynność tarczycy, u pozostałych objawy ustąpiły po wdrożeniu leczenia ostrej niewydolności oddechowej. U chorego z częstoskurczem typu TdP zaburzenia rytmu serca ustąpiły po odstawieniu amidaronu i wyrównaniu ciężkiej hipokaliemii. W badanej grupie nie stwierdzono przypadków TdP związanych z wydłużeniem QT w przebiegu stosowania hydoksychlorochiny z azytromocyną lub bez niej.

Trzecią co do częstości przyczyną przyjęcia do szpitala był blok przedsionkowo-komorowy (co najmniej drugiego stopnia) stwierdzony w pięciu przypadkach (13%). U dwóch chorych zaburzenia rytmu serca wycofały się po modyfikacji farmakoterapii. W trakcie izolacji wykonano jedną implantację kardiostymulatora (PM), a jedną po jej zakończeniu. Jeden pacjent wymagał czasowej elektrostymulacji serca i implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD) w okresie poprzedzającym potwierdzenie zakażenia SARS-CoV-2.

Dwóch chorych z zawałem mięśnia sercowego z uwagi na blok przedsionkowo-komorowy III stopnia wymagało czasowej elektrostymulacji serca. U dwóch z uwagi na już wcześniej opisywaną, optymalnie leczoną niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i nawracające zaburzenia rytmu serca implantowano ICD. Jeden zabieg wykonano w trakcie izolacji, drugi – poprzedzony usunięciem kardiostymulatora – po jej zakończeniu. Jeden chory miał wykonaną ablację drogi wolnej z powodu licznych epizodów na-

Tabela 1. Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna pacjentów

Zmienna	Pacjenci, n=38
wiek, lata	70,18 (10,76)
pleć męska, n (%)	25 (66)
BMI, kg/m ²	29,55 (4,46)
całkowita długość hospitalizacji, dni	13 (10 - 21)
długość pobytu na oddziale dla pacjentów z COVID-19, dni	11 (7-14)
dodatni wynik testu, doba hospitalizacji	1 (1-2,5)
liczba zgonów, n (%)	7 (18,42)
Przyczyna hospitalizacji, n (%)	
Migotanie/ trzepotanie przedsionków	13 (34)
częstoskurcz komorowy (w tym burza elektryczna, TdP)	8 (21)
blok przedsionkowo-komorowy (co najmniej II stopnia)	5 (13)
infekcja łoży/ odektrodowe zapalenie wsierdzia	3 (8)
zaostrenie niewydolności serca z implantacją urządzenia do CRT	2 (5)
wyczerpanie baterii (ERI/EOL)	2 (5)
zawał mięśnia sercowego z powikłaniami (np. wymagający czasowej stymulacji serca, ablacji lub implantacji urządzenia do elektroterapii)	5 (13)

Dane zostały przedstawione jako średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe), liczba (procent) oraz mediana (Q1-Q3).

wrotnego częstoskurczu węzłowego. Wszyscy pacjenci w tej grupie mieli również wykonaną koronarografię i angioplastykę wieńcową z implantacją stentów uwalniających lek.

Całkowita śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 18% (siedmiu pacjentów spośród 38). Tylko jeden chory nie osiągnął 65. roku życia. Po dwóch chorych zmarło z powodu niewydolności serca mimo ustąpienia burzy elektrycznej, powikłań pozawałowych lub z powodu niewydolności oddechowej z wyjściowo obserwowanym szybkim migotaniem przedsionków, a jeden z powodu odektrodowego infekcyjnego zapalenia wsierdza po usunięciu układu. Mediana czasu hospitalizacji do momentu zgonu wyniosła 7 dni (4,5-17,5).

Trzech pacjentów wymagało wentylacji mechanicznej (8%), a 17 (45%) tlenoterapii biernej z uwzględnieniem wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej (Optiflow).

Zabiegi przeprowadzone w trakcie hospitalizacji przedstawione zostały w tabeli 2. Najczęściej wykonywanymi procedurami w trakcie izolacji były kolejno: koronarografia – u sześciu pacjentów (16%), kardiowersja elektryczna arytmii nadkomorowych i komorowych (13%), implantacja kardiostymulatora (5%) i czasowa elektrostymulacja serca (5%).

Dyskusja: Zaburzenia rytmu serca towarzyszące infekcji SARS-CoV-2 mogą być wynikiem bezpośredniego uszkodzenia kardiomiocytów, niewydolności oddechowej, uogólnionej reakcji zapalnej, zaostrzenia przewlekłych chorób sercowo-naczyniowych czy też działaniem niepożądanym eksperymentalnych terapii (13). Wśród chorych z COVID-19 najczęściej występującą tachyarytmią (nie licząc tachykardii zatokowej) zarówno w naszej analizie, jak i zagranicznych doniesieniach było migotanie przedsionków (14). Najczęściej obserwowaną bradyarytmię stanowił blok przedsionkowo-komorowy co najmniej drugiego stopnia (15).

W przeciwieństwie do wcześniejszych publikacji stwierdziliśmy tylko jeden przypadek polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, który jednak nie miał związku

ze stosowaniem hydroksychlorochiny czy azytromycyny (16). Obserwowana różnica wynika najprawdopodobniej z tego, że w momencie istnienia oddziały powszechnie znana była już nieskuteczność tej terapii, co ograniczyło jej stosowanie i potencjalne proarytmogenne działania niepożądane (17).

Ponad połowa badanych pacjentów wymagała tlenoterapii biernej lub czynnej. Niewydolność oddechowa wydaje się więc mieć istotne znaczenie w patogenie zaburzeń rytmu serca, a związek ten jest widoczny również w innych rejestrach (14). Obserwowana w nich śmiertelność wewnątrzszpitalna (31,3% – 50%) była wyższa niż w naszej grupie chorych (18%) [14, 13].

Uwzględniając okres inkubacji zakażenia, możemy stwierdzić, że zdecydowana większość obserwowanych przez nas zakażeń miała charakter pozaszpitalny [12].

W obliczu dynamicznej sytuacji epidemiologicznej i ogromnej liczby nadmiarowych zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych istnieje konieczność wypracowania nowych modeli organizacyjnych w ochronie zdrowia [18]. U wszystkich pacjentów konieczna jest również indywidualna ocena klasy wskazań i pilności zabiegu z zakresu elektroterapii czy elektrofizjologii serca zgodnie z opinią Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [2]. W prezentowanej przez nas grupie chorych dużą część zabiegów z zakresu elektrofizjologii i elektroterapii można było bezpiecznie odłożyć do czasu zakończenia izolacji. Część z nich z uwagi na stan zagrożenia życia chorych lub chęć uzyskania optymalnych efektów leczenia przeprowadzono w trakcie jej trwania, podobnie jak w referencyjnym ośrodku elektrofizjologicznym w północnych Włoszech, przeznaczonym dla pacjentów z COVID-19 (19).

Zakażenie SARS-CoV-2 może nasilać wcześniej występujące lub wywoływać nowe zaburzenia rytmu serca. Tworzenie oddziałów dla chorych z COVID-19 ograniczyło dostęp do zabiegów z zakresu elektrofizjologii i elektroterapii pozostałym chorym. Przedstawiony przez nas przykład pokazuje, że możliwe jest współistnienie oddziału kardiologicznego dla osób zdrowych i zakażo-

Tabela 2. Zabiegi przeprowadzone w trakcie hospitalizacji

Rodzaj zabiegu	Czas wykonania zabiegu		łącznie, n
	poza okresem izolacji, n	w trakcie izolacji, n	
implantacja PM	2	2	4
implantacja ICD	2	1	3
implantacja CRT	2	0	2
czasowa elektrostymulacja serca	1	2	3
wymiana urządzenia	1	1	2
usunięcie urządzenia do elektroterapii	3	0	3
ablacja (PVI, drogi dodatkowej lub z wykorzystaniem systemu CARTO)	4	0	4
koronarografia /angioplastyka wieńcowa	4/4	6/4	10/8
kardiowersja elektryczna (arytmii komorowych i nadkomorowych)	0	5	5

nych SARS-CoV-2 w ramach jednej komórki organizacyjnej. Kluczowe elementem wydaje się być bezpieczeństwo pacjentów i personelu medycznego realizowane przez stosowanie odpowiednich środków ochrony osobistej, wysoki odsetek zaszczerpionych wśród personelu medycznego oraz rygorystyczne przestrzeganie zasad dotyczących testowania pacjentów na obecność zakażenia. Pozwala to na wykonywanie zabiegów z zakresu elektrofizjologii i elektroterapii w trybie planowym u osób bez zakażenia SARS-CoV-2, jak i wykonywanie procedur pilnych, których odroczenie wiązałoby się z zagrożeniem życia, niezależnie od obecności zakażenia. Działania takie są niezbędne, by zahamować drastyczny wzrost liczby nadmiarowych zgonów, zredukować powstający dług zdrowotny i ograniczyć szerzenie się zakażeń SARS-CoV-2.

Nasze badanie ma swoje ograniczenia. Jest retrospektywne, jednośrodkowe i dotyczy małej grupy chorych. Konieczne są dalsze, wielośrodkowe badania, oceniające wpływ samego zakażenia SARS-CoV-2, jak i reorganizacji opieki zdrowotnej na rokowanie w tej grupie chorych.

Podsumowanie

Zaburzenia rytmu serca są jednym z głównych powikłań COVID-19 zarówno u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, jak i bez niej. Najczęściej obserwowaną tachyarytmię stanowi migotanie przedsionków, a bradyarytmię blok przedsionkowo-komorowy co najmniej II stopnia. Często towarzyszy im niewydolność oddechowa i wysoka śmiertelność wewnątrzszpitalna. Z drugiej strony z powodu odroczenia w czasie procedur planowych rośnie dług zdrowotny i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dlatego też należy poczynić wszelkie starania, aby niezależnie od statusu zakażenia zachować dostęp do zabiegów z zakresu elektroterapii i elektrofizjologii. W przedstawionym artykule pokazujemy, że jest to możliwe i bezpieczne w ramach jednej, odpowiednio zreorganizowanej jednostki.

Piśmiennictwo

- [1] Gąsior M, Gierlotka M, Tycińska A, Wojtaszczyk A, Skrzypek M, Nadolny K, et al. 2021. "Effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on the number of hospitalizations for myocardial infarction: Regional differences. Population analysis of 7 million people". *Kardiologia Pol* 78 (10): 1039-1042.
- [2] Kempa M, Guaj M, Farkowski MM, Przybylski A, Strelski M, Mitkowski P, et al. 2020. "Electrotherapy and electrophysiology procedures during the coronavirus disease 2019 pandemic: An opinion of the Heart Rhythm Section of the Polish Cardiac Society (with an update)". *Kardiologia Pol* 78 (5): 488-492.
- [3] Leyva F, Zegard A, Okafor O, Stegemann B, Ludman P, Qiu T. 2021. "Cardiac operations and interventions during the COVID-19 pandemic: A nationwide perspective". *Europace* [Internet] 23 (6): 928. /pmc/articles/PMC8083650/.
- [4] Filipceki A, Orszulak M, Tajstra M, Kowalski O, Skrzypek M, Kalarus Z, et al. 2021. "Cardiac implantable electronic devices procedures and their recipients characteristic during COVID-19 pandemic: 3.8 million

- population analysis". *Cardiol J* [Internet]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34931693/>.
- [5] Saglietto A, D'Ascenzo F, Cavaretta E, Frati G, Anselmino M, Versaci F, et al. 2020. "Excess all-cause mortality during COVID-19 outbreak: Potential role of untreated cardiovascular disease". *Minerva Cardioangiol* [Internet]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32996311/>
- [6] Barański K, Brożek G, Kowalska M, Kaleta-Pilarska A, Zejda JE. 2021. "Impact of COVID-19 pandemic on total mortality in Poland". *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 18 (8): 4388. /pmc/articles/PMC8074753/.
- [7] Wójcik M, Gąsior A, Karpiak J, Chlebus M, Romanek J, Rak M, et al. 2021. "Treatment outcomes of COVID-19 infected patients in bi-disciplinary cardiologic and cardiac surgery ward". *Kardiologia Pol* [Internet]. https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/KP.a2021.0194.
- [8] Babapoor-Farrokhran S, Rasekhi RT, Gill D, Babapoor S, Amanullah A. 2020. "Arrhythmia in COVID-19". *SN Compr Clin Med* 2 (9): 1430-1435.
- [9] Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. 2020. "Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 1 as of June 8, 2020". *Polish Arch Intern Med* [Internet]. 130 (6): 557-558. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32529822/>.
- [10] Chieffo A, Tarantini G, Naber C, Barbato E, Roffi M, Stefanini G, et al. 2021. "Performing elective cardiac invasive procedures during the COVID-19 outbreak: A position statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)". *EuroIntervention* 16 (14): 1177-1178.
- [11] European Society of Cardiology Guidelines and Scientific Documents: www.escardio.org.
- [12] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. 2020. "The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application". *Ann Intern Med* [Internet] 172 (9): 577-582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150748/>
- [13] Mesquita D, Carmo P, Cabanelas N, Santos N, Martins V, Sanfins V, et al. 2021. "Cardiac arrhythmias in patients presenting with COVID-19 treated in Portuguese hospitals: A national registry from the Portuguese Association of Arrhythmology, Pacing and Electrophysiology". *Rev Port Cardiol* 40 (8): 573-580.
- [14] Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldbarg S, et al. 2021. "Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias". *Circ Arrhythmia Electrophysiol* March: 285-295.
- [15] Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. 2020. "COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies". *J Interv Card Electrophysiol* 59 (2): 329-336.
- [16] Biernacka EK, Kosior DA, Ziencuk-Krajka A, Mszczak-Knecht M, Kempa M, Przybylski A. 2020. "Predictors of arrhythmia other than QT interval prolongation and the use of β -blocker therapy in the coronavirus disease 2019 pandemic. Authors' reply". *Kardiologia Pol* [Internet] 78 (7-8): 796-797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844612/>.
- [17] Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N, et al. 2020. "Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis". *J Gen Intern Med* [Internet] 35 (11): 3308-3314. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32885373/>.
- [18] Li K, Qin M, Jiang W, Zhang Y, Wu S, Xu K, et al. 2020. "Management of catheter ablation in arrhythmia patients during the coronavirus disease 2019 epidemic". *ESC Hear Fail* [Internet] [cited 2021 Dec 20]: 7 (6): 4032-4039. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.13009>.
- [19] Mazzone P, Peretto G, Radinovic A, Limite LR, Marzi A, Sala S, et al. 2020. "The COVID-19 challenge to cardiac electrophysiologists: Optimizing resources at a referral center". *J Interv Card Electrophysiol* [Internet] [cited 2021 Dec 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425656/>

Rzeszów, dnia 3-01-23

Imię i nazwisko: lek. Mariusz Wójcik
Jednostka: Instytut Nauk Medycznych
Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski
Promotor: Prof. Dr hab. n. med. Andrzej Przybylski
Promotor pomocniczy: Dr n. med. Rafał Kurianowicz

OŚWIADCZENIE:

W związku z przygotowaniem przeze mnie rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów, na co zezwala Ustawa z dnia 20 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U. 2022 poz. 574 z późn. zm.) oraz Regulamin przeprowadzania czynności w postępowaniach w sprawie nadania stopnia doktora oraz stopnia doktora habilitowanego prowadzonych na Uniwersytecie Rzeszowskim przyjęty przez Senat Uniwersytetu Rzeszowskiego Uchwałą Nr 145/03/2022 z dnia 31 marca 2022 r. przedstawiam pisemne oświadczenie wszystkich współautorów pracy stanowiące zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb rozprawy doktorskiej.

Wójcik M, Gąsior A, Karpiak J, Chlebuś M, Romanek J, Rak M, Kolowca M, Widenka K, Przybylski A. Treatment outcomes of COVID-19 infected patients in bi-disciplinary cardiological and cardiac surgery ward. *Kardiol Pol (Polish Heart Journal)*. 2021;

Jako współautor akceptuje wykorzystanie danych publikacji do potrzeb rozprawy doktorskiej Lekarza Mariusza Wójcika.

1. M. Wójcik
2. A. Gąsior
3. J. Karpiak
4. Marcin Chlebuś
5. J. Romanek
6. M. Rak
7. M. Kolowca
8. K. Widenka
9. A. Przybylski

Rzeszów, dnia 9.01.23

Imię i nazwisko: lek. Mariusz Wójcik
Jednostka: Instytut Nauk Medycznych
Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski
Promotor: Prof. Dr hab. n. med. Andrzej Przybylski
Promotor pomocniczy: Dr n. med. Rafał Kurianowicz

OŚWIADCZENIE:

W związku z przygotowaniem przeze mnie rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów, na co zezwala Ustawa z dnia 20 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U. 2022 poz. 574 z późn. zm.) oraz Regulamin przeprowadzania czynności w postępowaniach w sprawie nadania stopnia doktora oraz stopnia doktora habilitowanego prowadzonych na Uniwersytecie Rzeszowskim przyjęty przez Senat Uniwersytetu Rzeszowskiego Uchwałą Nr 145/03/2022 z dnia 31 marca 2022 r. przedstawiam pisemne oświadczenie wszystkich współautorów pracy stanowiące zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb rozprawy doktorskiej.

Wójcik M, Karpiak J, Zaręba L, Przybylski A. High in-hospital mortality and prevalence of cardiogenic shock in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and concomitant COVID-19. Advances in Interventional Cardiology/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2023

Jako współautor akceptuje wykorzystanie danych publikacji do potrzeb rozprawy doktorskiej Lekarza Mariusza Wójcika.

1. M. Wójcik
2. J. Karpiak
3. L. Zaręba
4. A. Przybylski
5.
6.
7.
8.
9.

Rzeszów, dnia 9.01.23

Imię i nazwisko: lek. Mariusz Wójcik
Jednostka: Instytut Nauk Medycznych
Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski
Promotor: Prof. Dr hab. n. med. Andrzej Przybylski
Promotor pomocniczy: Dr n. med. Rafał Kurianowicz

OŚWIADCZENIE:

W związku z przygotowaniem przeze mnie rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów, na co zezwala Ustawa z dnia 20 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U. 2022 poz. 574 z późn. zm.) oraz Regulamin przeprowadzania czynności w postępowaniach w sprawie nadania stopnia doktora oraz stopnia doktora habilitowanego prowadzonych na Uniwersytecie Rzeszowskim przyjęty przez Senat Uniwersytetu Rzeszowskiego Uchwałą Nr 145/03/2022 z dnia 31 marca 2022 r. przedstawiam pisemne oświadczenie wszystkich współautorów pracy stanowiące zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb rozprawy doktorskiej.

Wójcik M, Karpiak J, Zaręba L, Przybylski A. The GRACE risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and concomitant COVID-19. Arch Med Sci – Atheroscler Dis. 2022 Aug 10;7(1):116–23.

Jako współautor akceptuje wykorzystanie danych publikacji do potrzeb rozprawy doktorskiej Lekarza Mariusza Wójcika.

1. *M. Wójcik*

2. *J. Karpiak*

3. *L. Zaręba*

4. *A. Przybylski*

Rzeszów, dnia 9.01.23

Imię i nazwisko: lek. Mariusz Wójcik
Jednostka: Instytut Nauk Medycznych
Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski
Promotor: Prof. Dr hab. n. med. Andrzej Przybylski
Promotor pomocniczy: Dr n. med. Rafał Kurianowicz

OŚWIADCZENIE:

W związku z przygotowaniem przeze mnie rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów, na co zezwala Ustawa z dnia 20 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U. 2022 poz. 574 z późn. zm.) oraz Regulamin przeprowadzania czynności w postępowaniach w sprawie nadania stopnia doktora oraz stopnia doktora habilitowanego prowadzonych na Uniwersytecie Rzeszowskim przyjęty przez Senat Uniwersytetu Rzeszowskiego Uchwałą Nr 145/03/2022 z dnia 31 marca 2022 r. przedstawiam pisemne oświadczenie wszystkich współautorów pracy stanowiące zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb rozprawy doktorskiej.

Wójcik M, Wilczyńska A, Chlebuś M, Przybylski A. Electrotherapy and electrophysiology problems of COVID-19 infected patients in bi-disciplinary cardiological and cardiac surgery ward. a good Rythm. 2022;4(61):14–8.

Jako współautor akceptuje wykorzystanie danych publikacji do potrzeb rozprawy doktorskiej Lekarza Mariusza Wójcika.

1. *M. Wójcik*
2. *A. Wilczyńska*
3. *Marcin Chlebuś*
4. *A. Przybylski*