

## **Recenzja rozprawy**

lek. Goutam Chourasia

### ***Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym***

#### **na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu**

Migotanie przedsionków jest najczęstszą, trwałą arytmią serca. Szacuje się, że częstość występowania migotania przedsionków u dorosłych wynosi od 2% do 4% ogólnej populacji. W przyszłości spodziewany jest 2-3-krotny wzrost częstości występowania migotania przedsionków z powodu wydłużającej się długości życia populacji ogólnej.

Migotanie przedsionków jest definiowane jako tachyarytmia nadkomorowa z nieskoordynowaną aktywacją elektryczną przedsionków, polegającą na występowaniu wielu niestabilnych pętli pobudzenia nawrotnego, co przejawia się brakiem załamków P w zapisie elektrokardiograficznym oraz brakiem efektywnego hemodynamicznie skurczu przedsionków. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wyróżnia się pięć postaci migotania przedsionków, w oparciu o prezentację kliniczną i czas trwania migotania przedsionków:

1. Migotanie przedsionków rozpoznane po raz pierwszy (de novo)
2. Napadowe migotanie przedsionków
3. Przetrwale migotanie przedsionków
4. Długotrwałe przetrwale migotanie przedsionków
5. Utrwalone migotanie przedsionków

Do rozpoznania migotania przedsionków konieczne jest wykonanie zapisu EKG w czasie arytmii. Minimalny czas trwania jednodowodzeniowego zapisu EKG podczas którego występuje migotanie przedsionków, wymagany do ustalenia rozpoznania, wynosi 30 sekund.

Czynnik ryzyka migotania przedsionków dzielimy na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do czynników modyfikowalnych należą: aktywność fizyczna, nikotynizm, otyłość, cukrzyca, obturacyjny bezdech senny, nadciśnienie tętnicze. Czynniki niemodyfikowalne to: wiek, płeć, czynniki genetyczne, rasa. Migotanie przedsionków może mieć również tło genetyczne i wrodzone.

Za powstanie migotania przedsionków odpowiedzialne są fale pobudzenia nawrotnego w obrębie przedsionków. Fale te są często zapoczątkowywane przez pobudzenia ektopowe, które w 95% przypadków powstają w żyłach płucnych i 5% w żyłach głównych górnych i dolnych.

Najpoważniejszym powikłaniem migotania przedsionków są incydenty zakrzepowo-zatorowe, takie jak udar mózgu, przejściowe epizody niedokrwienne mózgu i zatory obwodowe. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu u pacjenta z migotaniem przedsionków wzrasta wraz z wiekiem z 1,5% dla osób w wieku 50-59 lat do 23,5% dla osób w wieku 80-89 lat. Zalecaną skalą w ocenie ryzyka występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków jest skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Pacjenci z wynikiem 0 w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc w przypadku mężczyzn i 1 w przypadku kobiet mają niskie ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, natomiast pacjenci z wynikiem 1 dla mężczyzn i 2 dla kobiet mają ryzyko pośrednie. Wynik w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  dla mężczyzn i  $\geq 3$  dla kobiet świadczy o wysokim ryzyku wystąpienia tych powikłań. Doustne leki przeciwkrzepliwie zaleca się w zapobieganiu udarów mózgu u chorych z migotaniem przedsionków, którzy uzyskali 2 lub więcej punktów w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc u mężczyzn oraz 3 lub więcej punktów u kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego należy ocenić potencjalne ryzyko krwawienia. Do oceny ryzyka krwawienia u tych chorych najczęściej wykorzystuje się skalę HAS-BLED. Pochodne kumaryny (VKA) lub doustne bezpośrednie inhibitory krzepnięcia (DOAC) są lekami przeciwzakrzepowymi pierwszego rzutu w profilaktyce udarów mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Podstawą leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków na SOR jest ich stabilizacja hemodynamiczna, zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym oraz uzyskanie ustąpienia zgłaszanych dolegliwości. Migotanie przedsionków może być nieszkodliwą arytmia współistniejącą ze schorzeniem będącym powodem przyjęcia pacjenta na SOR, ale może być też pierwotną lub wtórną przyczyną przyjęcia pacjenta na SOR. Stabilizacja hemodynamiczna polega na kontroli częstotliwości rytmu serca. Przywrócenie rytmu zatokowego jest najszybszą metodą zwolnienia częstotliwości rytmu komór przy tachyarytmii. W przypadku napadowej tachyarytmii najszybszym sposobem przywrócenia rytmu zatokowego jest wykonanie kardiowersji elektrycznej. W przypadku bradyarytmii w celu przyśpieszenia

częstotliwości rytmu komór można rozważyć prowadzenie stymulacji elektrycznej serca, zwłaszcza gdy leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne.

Infekcja SARS-CoV-2 przejawia się głównie objawami ze strony układu oddechowego. Jednak często towarzyszą jej również zaburzenia czynności układu krążenia, które mogą stanowić bezpośrednią przyczynę zgonu. Jednym z tych zaburzeń są arytmie, wśród których dominuje migotanie przedsionków. Częstość występowania migotania przedsionków u pacjentów z SARS-CoV-2 jest różna w różnych populacjach. Szczególnie często napad migotania przedsionków występuje u pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 i sepsą, zespołem ostrej niewydolności oddechowej lub ciężkim zapaleniem płuc. W tej grupie pacjentów migotania przedsionków de novo obserwowano według różnych autorów u 3,6 - 10% pacjentów. Podczas infekcji występuje wiele czynników mogących sprowokować wystąpienie napadu migotania przedsionków, w tym zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, równowagi kwasowo-zasadowej i hipoksemia. Podstawą leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków i infekcją SARS-COV-2 jest leczenie hipoksemii, stanu zapalnego i zaburzeń elektrolitowych. W przypadku pacjentów u których napad migotania przedsionków prowadził do dekompensacji krążenia lub niedokrwienia mięśnia serca zalecane jest niezwłoczne wykonanie kardiowersji elektrycznej. W innych przypadkach zabieg ten nie jest potrzebny w trybie pilnym i jego wykonanie powinno być rozważone w odniesieniu do całości obrazu klinicznego. U krytycznie chorych pacjentów z hemodynamicznie niestabilnym migotaniem przedsionków amiodaron jest uważany jako lek z wyboru w farmakologicznej kontroli rytmu serca. Wiele leków przeciwwirusowych wydłuża odstęp QT. Z tego względu u pacjentów leczonych lekami o takich właściwościach w przypadku wystąpienia migotania przedsionków unika się stosowania leków antyarytmicznych, preferując podawanie leków kontrolujących częstotliwość rytmu serca takich jak betablokery lub niedyhydropirydynowe blokery wapnia. W przypadku leczenia przeciwwirycznego równoczesne stosowanie niektórych leków przeciwwirusowych jak np. lopinawir, ritonavir, DOAC może prowadzić do istotnych interakcji nasilających hamowanie układu krzepnięcia i zwiększających ryzyko krwawienia.

Około 30% pacjentów z migotaniem przedsionków jest hospitalizowana co najmniej 1/rok, a 10%  $\geq$ 2/rok. Przyczyną przyjęcia do szpitala są zaburzenia

sercowo-naczyniowe w około 49% przypadków, przyczyny pozasercowe w 43% i krwawienia w 8% przypadków.

Istotne jest, aby pacjenci wypisani z SOR do domu mieli określone ewentualne wskazania i przeciwwskazania do czasowego, 4-tygodniowego lub przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego. Większość pacjentów z migotaniem przedsionków wypisywanych do domu z SOR nie ma przeciwwskazań do natychmiastowego włączenia leków przeciwzakrzepowych. Jednak w praktyce klinicznej pacjenci wypisywani z SOR często nie otrzymują recepty na leki przeciwzakrzepowe, a jedynie zalecenie udania się do lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej lub poradni specjalistycznej. Najbardziej optymalnym rozwiązaniem jest jednak przepisanie leku przeciwzakrzepowego bezpośrednio przez lekarza SOR.

Okolo 10% pacjentów zgłaszających się do SOR ma migotanie przedsionków przy przyjęciu lub w wywiadzie. Jednak charakterystyka kliniczna pacjentów z migotaniem przedsionków przyjmowanych do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w Polsce nie jest dobrze poznana. Migotanie przedsionków stanowi również częste powikłanie u pacjentów z infekcją SARS-CoV-2. Wpływ pandemii COVID-19 na częstość zgłoszeń do SOR pacjentów z migotaniem przedsionków nadal wymaga szczegółowych badań.

Dlatego temat podjęty przez Autora uważam za uzasadniony i aktualny, zarówno z poznawczego punktu widzenia jak i codziennej praktyki medycyny ratunkowej.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska **lek. Goutam Chourasia** pt ***Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym*** stanowi powiązany tematycznie cykl dwóch publikacji:

1. Chourasia G, Zyśko D. Clinical characteristics and outcomes of patients admitted with atrial fibrillation/atrial flutter. *Emergency Medicine Services* in press. doi: 10.36740/EmeMS202302103, 40 punktów
2. Chourasia G, Zyśko D, Wizowska J, Wróblewski P, Madziarska K, Wróbel K, Timler W, Kozłowski R, Marczak M, Timler D. Admissions to the Emergency Department Due to Atrial Fibrillation/Atrial Flutter Incidents during the Third Wave

of COVID-19 Pandemic. J Pers Med. 2022 Dec 3;12(12):2003. doi: 10.3390/jpm12122003. PMID: 36556224; PMCID: PMC9783907.; 70 punktów, IF(3,508)

**Dla w/w cyklu publikacji łączna liczba punktów IF = 3.508 i MNiSW=110.**

Publikacje mają typowy układ zgodny z wymogami redakcyjnymi i z podziałem na wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki badań, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo i streszczenie. Prace powiązane są tematycznie, a ich treść w pełni odpowiada tematowi określoneemu w tytule całego cyklu.

W wstępie do publikacji Autor przedstawia ogólną epidemiologię i patogenezę migotania przedsionków. Szacuje się, że częstość występowania migotania przedsionków u dorosłych wynosi od 2% do 4% ogólnej populacji. Pacjenci z migotaniem przedsionków mają 3,7 krotnie wyższe ryzyko zgonu niż pacjenci z ogólnej populacji. Ponadto Autor odnosi się również do wpływu infekcji SARS-CoV-2 na występowanie zaburzeń czynności układu krążenia. Częstość występowania migotania przedsionków u pacjentów z SARS-CoV-2 jest różna w różnych populacjach. Szczególnie często napad migotania przedsionków występuje u pacjentów z infekcją SARS-CoV-2 i sepsą, zespołem ostrej niewydolności oddechowej, lub ciężkim zapaleniem płuc i w tej grupie pacjentów migotania przedsionków de novo obserwowano wg różnych autorów u 3.6 - 10% pacjentów. Mechanizmy występowania migotania przedsionków u pacjentów z COVID-19 nie są do tej pory w pełni poznane.

Bogato cytowane piśmiennictwo, ułożone w kolejności cytowania według zasad konwencji z Vancouver obejmuje łącznie dla całego cyklu 37 pozycji, w większości z ostatnich dziesięciu lat, starannie dobranych i związanych tematycznie z przedmiotem rozprawy.

Zakres zagadnień przedstawiony we wstępie pozwolił **lek. Goutam Chourasia** na logiczne uzasadnienie wspólnego celu serii publikacji, którym jest przedstawienie demograficznej i klinicznej charakterystyki pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w SOR oraz przedstawienie wpływu pandemii COVID-19 na przyjęcia pacjentów z migotaniem przedsionków do SOR. Cel został przedstawiony jasno i precyzyjnie.

Badania przeprowadzono wśród pacjentów SOR Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu. Łącznie badaniem objęto 363 pacjentów z migotaniem przedsionków.

Zastosowane metody w przypadku pracy „Clinical characteristics and outcomes of patients admitted with atrial fibrillation/atrial flutter” polegały na zbieraniu danych z wywiadu z użyciem autorskiego kwestionariusza, oceny wykonanych zapisów elektrokardiograficznych, danych laboratoryjnych zleconych przez lekarza prowadzącego oraz danych o przeżyciu odległym uzyskanych z Ministerstwa Cyfryzacji. W przypadku pracy „Admissions to the Emergency Department Due to Atrial Fibrillation/Atrial Flutter Incidents during the Third Wave of COVID-19 Pandemic” zastosowano metodę retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej z której uzyskano dane demograficzne, informacje o szczepieniach, wynikach testów w kierunku infekcji SARS-CoV-2, dane o występowaniu migotania przedsionków oraz o charakterystyce migotania przedsionków w przypadku incydentu migotania przedsionków jako przyczyny przyjęcia.

Do statystycznej oceny wyników wykorzystano analizę wariancji w modelu jednoczynnikowym i w modelu wieloczynnikowym oraz test rang Manna-Whitneya.

Biorąc pod uwagę analizowany materiał i metodę badawczą uważam, że Autor dobrze zaplanował badania i konsekwentnie je realizował, co pozwoliło na osiągnięcie zamierzonego celu pracy.

W pracy „*Clinical characteristics and outcomes of patients admitted with atrial fibrillation/atrial flutter*” przedstawiono charakterystykę demograficzną i kliniczną 247 pacjentów SOR w wieku 73,8 +/- 13,0 lat z migotaniem przedsionków oraz charakterystykę elektrokardiograficzną zapisów EKG. W badanej grupie 197 (79,8%) pacjentów było przywożonych na SOR przez Zespół Ratownictwa Medycznego. Najczęstszą przyczyną zgłoszenia się na SOR wśród pacjentów z migotaniem przedsionków było kołatanie serca. U pacjentów przyjmowanych na SOR z powodu migotania przedsionków często występowało podwyższone stężenie troponiny I. Większość pacjentów z migotaniem przedsionków przyjmowanych na SOR miała prawidłową lub przyśpieszoną częstość pracy serca, a jedynie niewielki odsetek pacjentów miał bradykardię. Częstość hospitalizacji w całej badanej grupie wynosiła 34%. W grupie badanej 60% pacjentów była leczona lekami przeciwzakrzepowymi. Wśród pacjentów wypisanych do domu, którzy wcześniej nie byli leczeni lekami

przeciwwkrzepowymi, trzy osoby nie miały wskazań do takiego leczenia. Pozostali pacjenci ze wskazaniami do leczenia, którzy wcześniej nie byli leczeni lekami przeciwwkrzepowymi, w 50% przypadków otrzymali receptę na leki przeciwwkrzepowe, natomiast pozostali uzyskali zalecenie zgłoszenia się do lekarza rodzinnego lub specjalistycznej poradni.

W pracy *„Admissions to the Emergency Department Due to Atrial Fibrillation/Atrial Flutter Incidents during the Third Wave of COVID-19 Pandemic”* analizie poddano elektroniczną dokumentację 8399 pacjentów w czasie drugiej fali pandemii COVID -19 oraz 11 444 pacjentów w czasie trzeciej fali pandemii. Pozytywny wynik potwierdzający infekcję SARS- CoV-2 w drugiej fali pandemii stwierdzono u 3,5% pacjentów, a w czasie fali trzeciej u 6,2% pacjentów ( $p < 0.001$ ). W czasie drugiej fali pandemii było 76 zgłoszeń z powodu incydentu migotania/trzepotania przedsionków (1 pacjent, czyli 1,3% miał dodatni test na SARS-CoV-2), a w czasie fali trzeciej było 116 takich zgłoszeń (11 pacjentów czyli 9,5% miało dodatni test na SARS-CoV-2). Pacjenci z incydemem migotania/trzepotania przedsionków i pozytywnym testem na SARS-CoV-2 byli znamienne starsi i częściej mieli migotanie przedsionków de novo niż pacjenci z incydemem migotania/trzepotania przedsionków i negatywnym testem w kierunku SARS-CoV-2. Wśród pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na SARS-CoV-2 osoby szczepione stanowiły 3,6%. W grupie pacjentów z incydemem migotania przedsionków i pozytywnym wynikiem wymazu trzy osoby były zaszczepione pierwszą dawką, pozostałe nie były zaszczepione w ogóle.

Prezentowane wyniki badań zostały zilustrowane licznymi wykresami i tabelami. Wyniki są oryginalne, posiadają istotną wartość poznawczą i aplikacyjną.

Końcowe wnioski monotematycznego cyklu publikacji są wyważone i wynikają z przeprowadzonych badań. Są logiczną konsekwencją założeń i celów pracy oraz dają odpowiedź na postawione w założeniach pracy zadania badawcze. Szczególnie istotne są dwa końcowe wnioski, w których Autor podkreśla arytmogenny wpływ infekcji SARS-CoV-2 na występowanie migotania przedsionków już w początkowej fazie infekcji oraz wskazuje możliwości poprawy opieki zdrowotnej nad badaną grupą pacjentów poprzez częstsze wypisywanie leków przeciwwkrzepowych bezpośrednio przez lekarza SOR.

Uważam, że rozprawa doktorska **lek. Goutam Chourasia** jest interesująca, dobrze zaplanowana, wnosząca wartości poznawcze oraz ma wyraźne odniesienie do praktyki medycyny ratunkowej i kardiologii. Merytoryczna strona pracy i interpretacja wyników jest prawidłowa. Przeprowadzone w pracy badania, zastosowane metody badawcze i dyskusja dowodzą umiejętności stawiania sobie problemów naukowych jak i umiejętności prawidłowego ich rozwiązywania.

Z obowiązku recenzenta muszę jednak przedstawić swoje uwagi krytyczne dotyczące rozprawy:

1. w tekście rozprawy niefortunnie użyto określenia „algorytm postępowania” (tekst str. 23, tab. 3 str. 24). Algorytm oznacza skończony ciąg jasno zdefiniowanych czynności koniecznych do wykonania pewnego rodzaju zadań, sposób postępowania prowadzący do rozwiązania problemu. Dlatego zamiast „algorytm postępowania” powinno być „algorytm”.

2. w publikacji nr 1 (*Chourasia G, Zyśko D. Clinical characteristics and outcomes of patients admitted with atrial fibrillation/atrial flutter. Emergency Medicine Services in press*) należy wskazać w jakim okresie zgłaszali się do SOR pacjenci objęci badaniem.

3. wniosek nr 2 należy przeredagować pod względem stylistycznym: zamiast „*Podział pacjentów z migotaniem przedsionków na podgrupy oparte na przyczynie zgłoszenia wyodrębnione jako kołatanie serca, krwotok..*” powinno być: „*Podział pacjentów z migotaniem przedsionków na podgrupy oparte na przyczynach zgłaszania wyodrębnionych jako kołatanie serca, krwotok...*”

Pragnę wyraźnie zaznaczyć, że powyższe uwagi głównie o charakterze redakcyjnym nie umniejszają wartości merytorycznej pracy i wynikają jedynie z obowiązków recenzenta.

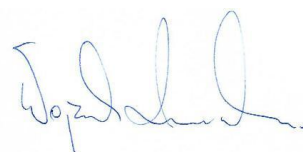
W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska **lek. Goutam Chourasia** zasługuje na uznanie, jest pracą oryginalną, wnoszącą elementy poznawcze i praktyczne. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). W związku z powyższym mam zaszczyt wystąpić do Rady Dyscypliny Nauki



Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie **lek. Goutam Chourasia** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie pragnę wystąpić do Wysokiej Rady z wnioskiem o wyróżnienie pracy, która w mojej ocenie w pełni na to zasługuje.

Bytom, dn. 07 sierpnia 2023r.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Wojciech', written in a cursive style.