

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Małgorzata Pińska

Analysis of hemodynamics, prognostic parameters and dietary habits
in subjects with aortic stenosis and increased risk of patient -
prosthesis mismatch.

Analiza hemodynamiki, parametrów prognostycznych i nawyków
żywieniowych u osób ze zwężeniem zastawki aortalnej oraz zwiększonego
ryzyka niedopasowania pacjent-proteza.

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Andrzej Gackowski, prof. UJ

Pracę wykonano w Klinice Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowskim
Szpitalu Specjalistycznym im. Św. Jana Pawła II.

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler.

Kraków, rok 2024

Składam serdeczne podziękowania
Panu dr hab. n. med. Andrzejowi Gackowskiemu, prof. UJ
za nieocenioną pomoc w powstawaniu pracy doktorskiej
i stawianiu pierwszych lekarskich kroków.

Pracę tę dedykuję Rodzinie
Dziękuję za wsparcie i cierpliwość.

Małgorzata Pińska

SPIS TREŚCI

I. WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD PRACY DOKTORSKIEJ	5
II. WYKAZ SKRÓTÓW	7
III. WPROWADZENIE	9
IV. CELE PRACY	11
V. METODYKA	12
VI. WYNIKI	15
VII. DYSKUSJA	19
VIII. WNIOSKI	23
IX. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM	25
X. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM (SUMMARY)	29
XI. OPUBLIKOWANE PRACE	32
ARTYKUŁ NR 1	32
Pińska M, Sorysz D, Frączek-Jucha M, Stąpór M, Golińska-Grzybała K, Nessler J, Gackowski A. <i>Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses–KRAK-AS registry analysis</i> . Adv Interv Cardiol 2023; 19, 2 (72): 152–157.	
ARTYKUŁ NR 2	38
Pińska M, Frączek-Jucha M, Gackowski A, Nessler J. <i>The dietary habits and nutrition beliefs of patients with aortic stenosis</i> . Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek 2023;51:107–11.	
ARTYKUŁ NR 3	43
Pińska M., Sorysz D., Frączek-Jucha M., Kruszc P., Róg B., Myć J., Krawczyk-Ożóg A., Sobień B., Stopyra-Pach K., Sarnecka A., Stąpór M., Olszanecka A., Golińska-Grzybała K., Nessler J., Gackowski A. <i>The Prognostic Significance of Atrial Fibrillation and Left Atrium Size in Patients with Aortic Stenosis</i> . Kardiologia. 2023;63(12):66-71.	
ARTYKUŁ NR 4	49

Pińska M, Słaba M, Furman-Niedziejko A, Stąpór M, Nessler J, Gackowski A. *Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome*. Kardiol Pol 2023;81(6):628-629.

XII. PIŚMIENNICTWO	51
XIII. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW	55
XIV. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH..	83

I. WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejsza praca doktorska pt.: *“Analysis of hemodynamics, prognostic parameters and dietary habits in subjects with aortic stenosis and increased risk of patient - prosthesis mismatch”* (*“Analiza hemodynamiki, parametrów prognostycznych i nawyków żywieniowych u osób ze zwężeniem zastawki aortalnej oraz zwiększonego ryzyka niedopasowania pacjent-proteza”*) powstała w oparciu o monotematyczny cykl czterech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed, znajdujących się na liście czasopism Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, wśród których trzy znajdują się na liście Journal Citation Reports.

Łączna wartość Impact Factor dla cyklu artykułów wynosi **5.275**, liczba punktów MNiSW **180**.

W skład cyklu prac wchodzi następujące artykuły:

1. Pińska M, Sorysz D, Frączek-Jucha M, Stąpór M, Golińska-Grzybała K, Nessler J, Gackowski A. *Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses–KRAK-AS registry analysis*. Adv Interv Cardiol 2023; 19, 2 (72): 152–157.

(wskaźnik Impact Factor ISI: **1.065**; punktacja MNiSW: **40**)

2. Pińska M, Frączek-Jucha M, Gackowski A, Nessler J. *The dietary habits and nutrition beliefs of patients with aortic stenosis*. Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek 2023;51:107–11.

(wskaźnik Impact Factor ISI: **0**; punktacja MNiSW: **20**)

3. Pińska M., Sorysz D., Frączek-Jucha M., Kruszc P., Róg B., Myć J., Krawczyk-Ożóg A., Sobień B., Stopyra-Pach K., Sarnecka A., Stąpór M., Olszanecka A., Golińska-Grzybała K., Nessler J., Gackowski A. *The Prognostic Significance of Atrial Fibrillation and Left Atrium Size in Patients with Aortic Stenosis*. Kardiologia. 2023;63(12):66-71.

(wskaźnik Impact Factor ISI: **0.5**; punktacja MNiSW: **20**)

4. Pińska M, Słaba M, Furman-Niedziejko A, Stąpór M, Nessler J, Gackowski A. *Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome*. Kardiologia Polska 2023;81(6):628-629.

(wskaźnik Impact Factor ISI: **3.71**; punktacja MNiSW: **100**)

II. WYKAZ SKRÓTÓW

AF (atrial fibrillation) – migotanie przedsionków

AS (aortic stenosis) - stenoza aortalna

ASE (American Society of Echocardiography) – Amerykańskie Towarzystwo
Echokardiograficzne

AVA (aortic valve area) – pole otwarcia zastawki aortalnej

AVAI (aortic valve area index) - pole otwarcia zastawki aortalnej indeksowane do
powierzchni ciała

BMI (body mass index) - wskaźnik masy ciała

BSA (body surface area) - powierzchnia ciała

CI (confidence interval) - przedział ufności

EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging) - Europejskie Stowarzyszenie
Obrazowania Układu Sercowo-Naczyniowego

eLAVI (estimated left atrial volume index) - szacowany wskaźnik objętości lewego
przedsionka

HR (hazard ratio) – współczynnik ryzyka

iEOA (effective orifice area indexed to the body surface) – efektywna powierzchnia ujścia
indeksowana do powierzchni ciała

KRAK-AS (Krakow registry of patients with aortic stenosis) - krakowski rejestr pacjentów ze
stenozą aortalną

LA (left atrium) – lewy przedsionek

LAV (left atrial volume) – objętość lewego przedsionka

LAVI (left atrial volume index) – wskaźnik objętości lewego przedsionka

LAVImin (minimum left atrial volume index) – minimalny wskaźnik objętości lewego
przedsionka

LV (left ventricle) – lewa komora

LVEDD (left ventricle end-diastolic dimension) - wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory

LVEF (left ventricle ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory

LVMi (left ventricular mass index) – wskaźnik masy lewej komory

LVOT (left ventricular outflow tract) - droga odpływu lewej komory

NYHA class (New York Heart Association classification of heart failure) - klasyfikacja niewydolności serca według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego

pHDI-10 (pro-health diet index) - indeks diety prozdrowotnej

PPM (patient - prosthesis mismatch) - niedopasowanie pacjent-proteza

RVSP (right ventricular systolic pressure) – ciśnienie skurczowe prawej komory

RWT (and relative wall thickness) - względna grubość ścian lewej komory

ROC (Receiver Operating Characteristic) - krzywa ROC

SAVR (surgical aortic valve replacement) - chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej

SD (standard deviation) – odchylenie standardowe

TAVI (transcatheter aortic valve implantation) - przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej

TDE (tissue Doppler echocardiography) - tkankowa echokardiografia dopplerowska

vWF (von Willebrand factor) – czynnik Von Willebranda

III. WPROWADZENIE

Zwężenie zastawki aortalnej (AS) jest najczęstszą nabytą chorobą zastawkową. Częstość jej występowania wzrasta wraz z wiekiem i wynosi 2-7% u osób w wieku powyżej 65 lat. Leczeniem z wyboru u pacjentów z ciężką i/lub objawową AS jest chirurgiczna wymiana zastawki na protezę mechaniczną lub biologiczną (SAVR) lub przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI) [1]. U części pacjentów po zabiegu obserwowany jest zwiększony gradient ciśnienia w obrębie wszczepionej protezy z powodu dysproporcji między średnicą protezy a wielkością ciała, zwanym niedopasowaniem pacjent-proteza (PPM) [2]. Dotychczas nie oceniano częstości występowania AS oraz zjawiska PPM w zależności od rodzaju zastosowanej protezy zastawkowej w niewyselekcjonowanej grupie kolejnych pacjentów populacji polskiej poddanych zabiegom na tej zastawce. Analizę taką przeprowadzono na podstawie Krakowskiego Rejestru Pacjentów ze Zwężeniem Zastawki Aortalnej (KRAK-AS).

Zwiększona masa ciała może znacząco zwiększać ryzyko wystąpienia PPM, szczególnie u pacjentów, u których z powodów anatomicznych, należy wszczepić stosunkowo małą protezę zastawki, stąd kluczowe znaczenie ma odpowiednia dieta mogąca przeciwdziałać otyłości.

Zwiększony opór zastawkowy powoduje przeciążenie ciśnieniowe lewej komory, co w miarę postępu wady skutkuje jej przerostem, dysfunkcją rozkurczową i skurczową, zwiększonym ciśnieniem końcowo-rozkurczowym. W konsekwencji wzrasta ciśnienie w lewym przedsionku (LA), co prowadzi do jego przebudowy i rozwoju nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, w tym migotania przedsionków (AF).

Innym problemem, z którym mogą borykać się chorzy ze stenozą aortalną jest zespół Heyde'a. Jest to rzadkie powikłanie ciężkiej AS i powinien być rozważany, gdy wadzie zastawki towarzyszy krwawienie z przewodu pokarmowego, szczególnie jeśli nie można zidentyfikować jego źródła w endoskopii.

Niniejsza praca doktorska składa się z monotematycznego cyklu czterech prac oryginalnych dotyczących zwężenia zastawki aortalnej, w których dokonano oceny następujących zagadnień:

W pierwszym artykule pt. „*Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses – KRAK-AS registry analysis*” dokonano analizy sposobu leczenia oraz oceny częstości występowania zjawiska PPM u chorych z co najmniej umiarkowaną stenozą aortalną w populacji Małopolski, którzy zostali poddani operacji wymiany zastawki.

W drugim artykule pt. „*The dietary habits and nutrition beliefs of patients with aortic stenosis*” u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej analizowano wiedzę na temat żywienia oraz zwyczaje żywieniowe.

W trzecim artykule pt. „*The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis*” przeprowadzono ocenę znaczenia rokowniczego powiększenia lewego przedsionka i występowania migotania u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.

W czwartym artykule pt. „*Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome*” opisano interesujący przypadek chorego z zespołem Heyde’a, będącego powikłaniem ciężkiego zwężenia zastawki aortalnej.

IV. CELE PRACY

1. Ocena częstości występowania PPM z uwzględnieniem typu protezy zastawkowej w niewyselekcjonowanej populacji kolejnych pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, na podstawie Krakowskiego Rejestru Pacjentów ze Zwężeniem Zastawki Aortalnej (KRAK-AS).
2. Analiza wiedzy i nawyków żywieniowych pacjentów z AS po zabiegu wymiany zastawki aortalnej u pacjentów Krakowskiego Rejestru Pacjentów ze Zwężeniem Zastawki Aortalnej (KRAK-AS).
3. Ocena znaczenia rokowniczego wielkości lewego przedsionka i obecności migotania przedsionków chorych ze stenozą aortalną.
4. Ocena przebiegu klinicznego i parametrów układu krzepnięcia u pacjenta z rzadkim zespołem Heyde'a.

V. METODYKA

Rejestr KRAK-AS był prowadzony od lipca do października 2016 roku w pracowniach echokardiograficznych oddziałów i przychodni przyszpitalnych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. Badanie zostało przeprowadzone po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Etycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie (nr 122.6120.66.2015 z dnia 30 kwietnia 2015 roku). Do rejestru włączano wszystkich kolejnych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką AS, którzy wyrazili świadomą zgodę na udział w rejestrze. Rejestr określał liczbę pacjentów, u których rozpoznano AS oraz ich charakterystykę kliniczną i hemodynamiczną, a także przebieg ich leczenia w 3-letniej obserwacji. Pacjenci, którzy przeszli interwencję zastawki aortalnej byli ponownie oceniani klinicznie i echokardiograficznie w ciągu miesiąca po zabiegu za pomocą echokardiografii przezklatkowej. Telefoniczny wywiad dietetyczny po 3 latach obserwacji przeprowadzono u pacjentów, którzy wyrazili dodatkową zgodę. Do tego celu wykorzystano standardowy kwestionariusz KomPAN, opracowany i zwalidowany przez Zespół Żywienia Behawioralnego Żywienia Człowieka Polskiej Akademii Nauk [3].

Analizę statystyczną wykonano wykorzystując oprogramowanie JMP[®] (wersja 16.2.0. SAS Institute Inc., Cary, NC). Za statystycznie istotne uznano wartości $p < 0.05$. Do oceny rozkładu badanych danych wykorzystano test Shapiro-Wilka. Wartości zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnia $\pm$ odchylenie standardowe, natomiast wartości zmiennych o rozkładzie niezgodnym z normalnym jako mediana i przedział międzykwartylowy. Do porównania zmiennych ciągłych wykorzystano test Kruskala-Wallisa. Zmienne nominalne porównano przy pomocy testu chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera. Analizy post hoc przeprowadzono przy użyciu metody Steel-Dwass i poprawki Bonferroniego odpowiednio dla parametrów ciągłych i nominalnych. Przeprowadzono jednoczynnikowe i wieloczynnikowe analizy przeżycia Coxa, w zależności od stopnia

zaawansowania stenozы aortalnej i metody leczenia, tj. chirurgicznego lub zachowawczego. Przeprowadzono również analizę Kaplana-Meiera ryzyka zgonu u pacjentów z rytmem zatokowym i migotaniem przedsionków.

W pierwszym artykule pt. „*Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses – KRAK-AS registry analysis*” poddano analizie następujące parametry: wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (BMI), powierzchnia ciała (BSA), wymiar drogi odpływu lewej komory (LVOT), frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), wymiar końcowo - rozkurczowy lewej komory (LVEDD), wskaźnik masy lewej komory (LVMI), względna grubość ścian lewej komory (RWT), średnica protezy i zastawki natywnej, maksymalny i średni gradient przezzastawkowy przed i po zabiegu, pole otwarcia zastawki aortalnej (AVA) i jej wymiar względem powierzchni ciała (AVAI), indeksowane efektywne pole ujścia zastawki (iEOA), rodzaj implantowanej protezy i jej wymiar. PPM definiowano jako $iEOA \leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, natomiast ciężką postać rozpoznawano gdy iEOA wyniósł $< 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [4-5]. Ponadto dokonano analizy podgrup pacjentów z mniejszą ($< 23 \text{ mm}$) i równą lub większą niż mediana ($> 23 \text{ mm}$) średnicą pierścienia zastawki.

W drugim artykule pt. „*The dietary habits and nutrition beliefs of patients with aortic stenosis*” oceniano na podstawie ankiety częstotliwość spożycia 10 grup produktów stanowiących składniki zdrowej diety, do których należały: pełnoziarniste pieczywo, pełnoziarniste produkty zbożowe i makarony, mleko, fermentowane napoje mleczne, twarogi, białe mięso, ryby, rośliny strączkowe, owoce i warzywa, wyznaczając indeks diety prozdrowotnej (pHDI-10) określający poziom intensywności prawidłowych nawyków żywieniowych. Jednostki punktowe wszystkich 10 produktów zostały zsumowane w celu uzyskania indeksu pHDI-10. Wskaźnik pHDI-10 został zdefiniowany w 20-punktowej skali jako: niski (0-6.66), umiarkowany (6.67-13.33) lub wysoki (13.34-20). Respondenci odpowiedzieli również na 25 stwierdzeń opisujących ich wiedzę na temat żywności i żywienia.

Wiedza została następnie zdefiniowana jako: niska (0-8 punktów), umiarkowana (9-16 punktów) lub wysoka (17-25 punktów).

W trzecim artykule pt. „*The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis*” oceniono parametry echokardiograficzne wielkości LA a także funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory u chorych z co najmniej umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej. Ustalono rodzaj rytmu serca (rytm zatokowy bądź AF). Obliczono masę i względną grubość ściany lewej komory. Punktem końcowym badania był zgon z jakiegokolwiek przyczyny w okresie 3 lat obserwacji od daty włączenia do badania.

W czwartym artykule pt. “*Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome*” przeanalizowano trudny przebieg diagnostyki i leczenia chorego ze AS i uporczywymi krwawieniami z przewodu pokarmowego, u którego rozpoznano zespół Heyde’a.

VI. WYNIKI

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki zaprezentowane w pracach składających się na cykl publikacji:

Do rejestru KRAK-AS włączono 397 pacjentów z co najmniej umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej (powierzchnia zastawki aortalnej (AVA) $< 1.5 \text{ cm}^2$ i średni gradient $> 20 \text{ mmHg}$). Ciężkie zwężenie (pole zastawki aortalnej indeksowane do powierzchni ciała (AVAI) $< 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ i/lub średni gradient $> 40 \text{ mmHg}$) stwierdzono u 288 pacjentów (72.5%). Umiarkowany stopień zwężenia zastawki (AVAI między 0.6 a $0.8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) obserwowano u 109 pacjentów (27.5%). Wśród pacjentów z AS w 3-letniej obserwacji operację zastawki wykonano u 236 pacjentów: natywną zastawkę zastąpiono zastawką mechaniczną u 42 pacjentów, zastawkę biologiczną wszczepiono u 139 chorych, a zabieg TAVI wykonano u 48 pacjentów.

W pierwszym artykule pt. „*Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses – KRAK-AS registry analysis*” wykazano istotną statystycznie różnicę w pooperacyjnym gradiencie przez zastawkowym (zarówno maksymalnym jak i średnim) między wszczepionymi protezami biologicznymi a zastawkami TAVI w grupie pacjentów o średnicy pierścienia 23 mm lub większej. W grupie pacjentów z mniejszą średnicą pierścienia zastawki ($< 23 \text{ mm}$) stwierdzono istotną różnicę gradientu między zastawkami mechanicznymi i TAVI oraz między zastawkami mechanicznymi i biologicznymi. Obie grupy pacjentów (z większą i mniejszą niż mediana średnicą wszczepionej zastawki) miały niższe gradienty przez zastawkowe po TAVI w porównaniu z SAVR. Odsetek pacjentów z rozpoznaniem PPM był istotnie niższy po zabiegu TAVI (10%) w porównaniu z zastawką mechaniczną (40%, $p=0.0001$) i biologiczną (33%, $p<0.0001$). W chwili włączenia do badania nie obserwowano istotnych różnic charakterystyki klinicznej pomiędzy grupami pacjentów porównywanymi pod względem występowania PPM po zabiegu. Wśród 17 pacjentów z PPM po implantacji zastawki mechanicznej troje (17.6%)

miało ciężką postać PPM (iEOA $<0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Wśród 46 biorców zastawek biologicznych z PPM troje (6.5%) spełniało kryterium ciężkiego PPM. Żaden pacjent nie miał ciężkiego PPM po zabiegu TAVI.

W drugim artykule pt. „*The dietary habits and nutrition beliefs of patients with aortic stenosis*” u 94 pacjentów, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu ankietowym dokonano analizy wiedzy i nawyków żywieniowych. Wśród wszystkich pacjentów 33 z nich (35.1%) było otyłych ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 38 pacjentów (40.1%) miało nadwagę (BMI między 25 a 29.99 kg/m^2), a tylko 23 pacjentów (24.5%) miało prawidłową masę ciała (BMI między 18.5 a 24.99 kg/m^2). Wykazano, że mediana wskaźnika pHDI-10 w całej populacji respondentów wynosiła 4.87 pkt. (3.7; 5.96), co wskazywało, że prawidłowe nawyki żywieniowe u większości pacjentów były na niskim poziomie. Wśród wszystkich badanych, 87.2% prezentowało niski poziom prawidłowych nawyków żywieniowych, u 12.8% był on umiarkowany, natomiast nikt nie wykazywał wysokiego poziomu prawidłowych nawyków żywieniowych. Wiedza dietetyczna została oceniona poprzez interpretację 25 stwierdzeń dotyczących żywności i żywienia. W całej grupie respondentów mediana poprawnych odpowiedzi wyniosła 12 punktów na 25-punktowej skali. Na podstawie analizy danych wykazano, że u 12.8% respondentów wiedza na temat żywienia okazała się niska, u 79.8% - umiarkowana, a tylko u 7.4% - dobra. W kontraście do tego, większość pacjentów oceniła, że ich dieta oraz wiedza o żywności i żywieniu były dobre (odpowiednio 74.5% i 67% badanych respondentów), podczas gdy obiektywna analiza wykazała, że większość pacjentów wykazywała niski poziom prozdrowotnych nawyków żywieniowych, a wiedza większości osób była jedynie umiarkowana. Z całej populacji 94 pacjentów, 37 pacjentów miało PPM i BMI powyżej 25 kg/m^2 , podczas gdy 47 pacjentów nie spełniało kryteriów PPM. Co ważne, 35.1% pacjentów z niedopasowaniem protezy i nadwagą uznało swoje nawyki żywieniowe za złe, 62.2% za

umiarkowane, a 2.7% za dobre. W grupie chorych bez niedopasowania pacjent-proteza samoocena diety była zła u 20.8%, umiarkowana u 72.9% i dobra u 6.3%.

W trzecim artykule pt. „*The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis*” chorych podzielono na 2 grupy w zależności od stopnia ciężkości wady (ciężka lub umiarkowana). W każdej grupie wyodrębniono dwie podgrupy: pacjentów poddanych chirurgicznej lub przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej oraz pacjentów leczonych zachowawczo. U wszystkich pacjentów, niezależnie od stopnia zaawansowania AS, wymiar LA większy niż mediana (≥ 43 mm) wiązał się z istotnie wyższym ryzykiem zgonu [współczynnik ryzyka (HR) 1.79 (95% przedział ufności (CI) 1.06 – 3.03); $p = 0.0303$]. Podobnie, objętość lewego przedsionka (LAV) powyżej mediany 80 ml wiązało się z >2-krotnie wyższym ryzykiem zgonu [HR 2.44 (CI 1.12 – 5.33); $p = 0.0253$]. Istotność LAVI była na granicy istotności [HR 1.02 (CI 1.00 – 1.03); $p = 0.045$]. W analizie całej grupy badanej obecność AF była istotnie związana z wyższym ryzykiem zgonu: w przypadku stwierdzenia migotania przedsionków śmiertelność w 3-letniej obserwacji wyniosła 42%; w przypadku obecności rytmu zatokowego śmiertelność wyniosła 22.5% ($p < 0.0001$). Przeprowadzono analizę wieloczynnikową, która wykazała, że obecność migotania przedsionków, niższa wartość frakcji wyrzutowej lewej komory, wyższa klasa niewydolności serca NYHA i niewydolność nerek były niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu u tych pacjentów.

W czwartym artykule pt. “*Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome*” został opisany przypadek 56-letniego mężczyzny, u którego finalnie rozpoznano zespół Heyde’a – współistnienie zwężenia zastawki aortalnej i krwawienia z przewodu pokarmowego, wywodzącego się z angiodysplazji jelita cienkiego spowodowanej nabytą chorobą vWF typu IIa [6-7]. U chorego przed planowaną wymianą zastawki aortalnej wykonano koronarografię, w której stwierdzono istotne zwężenie lewej tętnicy zstępującej przedniej. Z uwagi na anatomię zastawki odstąpiono od TAVI, wykonano operację

chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej z jednoczasowym pomostowaniem aortalno-wieńcowym. Pacjent był operowany bez powikłań krwotocznych, jednak okres okołoperacyjny był powikłany zaawansowanym blokiem przedsionkowo-komorowym, co spowodowało konieczność wszczepienia układu stymulującego serce.

VII. DYSKUSJA

W *artykule 1* przedstawione wyniki wskazują, że zjawisko PPM nie jest rzadkie (29.7% wszystkich analizowanych pacjentów i 40% pacjentów z zastawkami mechanicznymi). Na szczęście jego ciężką postać obserwowano rzadko - u 2.6% wszystkich operowanych pacjentów. Problem ten występował głównie u pacjentów z mniejszą średnicą natywnego pierścienia zastawki (< 23 mm) z chirurgicznie wszczepionymi protezami mechanicznymi lub stentowymi zastawkami biologicznymi. Pierścień takiej protezy jest niezbędnym elementem jej konstrukcji - umożliwia wszycie zastawki do pierścienia natywnego. Pierścień protezy ma jednak grubość około 4 mm i istotnie ogranicza pole przepływu przez zastawkę. Znaczny odsetek umiarkowanych PPM wynika również z nadwagi lub otyłości [8-9]. Mediana BMI u pacjentów z PPM wynosiła 27 kg/m², a mediana BSA 1.86 m². W przeciwieństwie do SAVR, zastawka TAVI jest rozprężana w natywnej zastawce (na balonie lub metodą samorozprężania) i posiada bardzo mały profil stentu. Prawdopodobnie z tego powodu pacjenci po TAVI mają znacznie niższe gradienty przez zastawkę w porównaniu z pacjentami operowanymi klasycznie. Wyniki są zgodne z doniesieniami z dostępnej literatury. Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie obszernej metaanalizy, w której wykazano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania PPM po TAVI w porównaniu z zabiegiem kardiochirurgicznym, zarówno w stanie umiarkowanym, jak i ciężkim, oraz całkowitego PPM [10-16].

W *artykule 2* badano nawyki żywieniowe i wiedzę w tym obszarze u chorych ze stenozą aortalną. Kluczem do zwiększenia świadomości i poprawy zachowań prozdrowotnych jest edukacja pacjentów na jak najwcześniejszym etapie, nie tylko w szpitalu ale także w warunkach ambulatoryjnych. U pacjentów hospitalizowanych dobre nawyki żywieniowe powinny być wdrażane od pierwszego dnia hospitalizacji, poprzez proponowanie odpowiednio zbilansowanej diety wraz z odpowiednią edukacją [17]. Z naszego badania wynika, że pacjenci

z PPM są bardziej świadomi nieprawidłowych nawyków żywieniowych niż chorzy bez PPM, ale ich wiedza na temat prawidłowej diety jest wciąż na niskim poziomie. Z jednej strony, powodem może być niewystarczająca edukacja pacjentów, z drugiej strony, motywacja pacjentów do podjęcia radykalnych środków może okazać się niewystarczająca. Nie tylko nadmierne spożycie kalorii, ale także niedożywienie może mieć negatywne skutki. Złożoność problemu podkreśla inna grupa badawcza, która analizując stan odżywienia pacjentów poddanych SAVR wykazała, że pomimo otyłości w badanej grupie, wykazano kliniczne objawy niedożywienia [18]. Dlatego ważna jest nie tylko restrykcyjna, ale również odpowiednio zbilansowana dieta, a to sprawia, że edukacja dietetyczna staje się jeszcze bardziej wymagająca. Nasze badanie pokazuje, że świadomość powyższych problemów jest niewystarczająca u pacjentów z AS, którzy nie kojarzą szczególnego znaczenia diety dla dalszego przebiegu klinicznego. Nasze badanie wskazuje na konieczność poprawy profilaktyki w tym zakresie oraz ustalenie jakie wysiłki edukacyjne i czynniki motywujące mogłyby spowodować klinicznie istotną poprawę.

W *artykule 3* celem badania było określenie znaczenia prognostycznego migotania przedsionków współistniejącego ze zwężeniem zastawki aortalnej. Badanie wykazało, że jest to powszechne zjawisko. W grupie 397 pacjentów z rejestru KRAK-AS, migotanie przedsionków stwierdzono u 23.6% (16.1% stałe, 7.5% napadowe), a więc problem ten występował u co czwartego pacjenta. Co więcej, częstość występowania AF była wyższa u pacjentów z bardziej zaawansowanym stadium AS. U pacjentów z ciężką postacią AS, 26.4% pacjentów miało AF, w porównaniu do 16.5% pacjentów z umiarkowaną postacią AS. W innych badaniach AF występowało nawet częściej. Stortecky i wsp. wykazali, że ciężkie zwężenie aorty towarzyszyło AF u 33.7% pacjentów [19]. Inne badania wykazały, że AF może współistnieć z AS aż w 50% przypadków [20-21]. Z drugiej strony, w badaniu Philippart i wsp. analizującym grupę pacjentów z AF, 32% pacjentów miało współistniejącą AS [22]. W badaniu

Naito i współpracowników analizowano związek między LAVI a pooperacyjnym AF u pacjentów z ciężką AS [23]. Stwierdzili oni, że ocena LAVI może być użytecznym narzędziem do oceny ryzyka wystąpienia AF po wymianie zastawki aortalnej. Znaczenie tego parametru w przewidywaniu innych wyników pooperacyjnych nie zostało jednak jasno określone. LAVI był jedynie przedmiotem analizy jednoczynnikowej i tylko u pacjentów z ciężką AS.

Wszystkie zmienne użyte w analizie jednoczynnikowej zostały wykorzystane do skonstruowania wieloczynnikowego modelu regresji Coxa. Warto zauważyć, że gdy wielkość lewego przedsionka przekraczała medianę, nawet u pacjentów z rytmem zatokowym, czynnik ten był związany w analizie jednoczynnikowej ze zwiększonym ryzykiem zgonu w całej grupie pacjentów. Jednak w analizie wieloczynnikowej zwiększony rozmiar LA nie okazał się być niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu. Mogło to wynikać z faktu, że powiększenie przedsionków i migotanie przedsionków są ze sobą powiązane, a obecność arytmii była silniejszym czynnikiem predykcyjnym zgonu niż wielkość LA. Wydaje się, że na podstawie naszych badań oraz przeglądu literatury istotne powiększenie przedsionka oraz występowanie napadowego lub utrwalonego AF są czynnikami związanymi z gorszym rokowaniem i w granicznych przypadkach rozważyć wcześniejsze zastosowanie terapii przyczynowej.

U pacjentów z AS, której towarzyszą krwawienia z przewodu pokarmowego, zwłaszcza gdy podejrzewa się krwawienie z jelita cienkiego, należy wziąć pod uwagę zespół Heyde'a. Pomimo obaw o ryzyko krwawień okołoperacyjnych, wymiana zastawki aortalnej jest leczeniem z wyboru i może być stosowana bez nadmiernego ryzyka, jeśli stan jest zidentyfikowany, a pacjent jest dobrze przygotowany. Wydaje się, że rutynowe podawanie siarczanu protaminy w celu odwrócenia działania niefrakcjonowanej heparyny po zabiegu wymiany zastawki nie zmniejsza istotnie ryzyka poważnego krwawienia. Opóźnianie zabiegu i stosowanie innych form leczenia (np. transfuzja krwi, elektrokoagulacja źródeł krwawienia z

przewodu pokarmowego) są jedynie tymczasowymi rozwiązaniami i nie poprawiają ostatecznego rokowania [24].

VIII. WNIOSKI

1. U pacjentów po zabiegu TAVI obserwowano niższe przez zastawkowe gradienty ciśnień w porównaniu do pacjentów z wszczepionymi zastawkami mechanicznymi lub biologicznymi.
2. Odsetek pacjentów z umiarkowanym stopniem PPM jest wysoki w rzeczywistej polskiej populacji z AS i jest istotnie wyższy u pacjentów poddawanych SAVR niż u pacjentów po TAVI.
3. Częstość występowania ciężkiego PPM jest niska i występuje częściej u pacjentów po SAVR niż po TAVI.
4. Częstość występowania PPM była porównywalna w grupach z wszczepionymi mechanicznymi i biologicznymi protezami zastawek.
5. Nawyki żywieniowe i wiedza żywieniowa u pacjentów z AS są niewystarczające, pomimo ich przekonania o posiadaniu wystarczającej wiedzy i stosowaniu dobrych nawyków żywieniowych.
6. Pacjenci z nadwagą i PPM charakteryzują się większą świadomością złych nawyków żywieniowych w porównaniu z grupą pacjentów, którzy nie mają PPM.
7. Właściwa edukacja żywieniowa jest potrzebna nie tylko u pacjentów z PPM, ale także u wszystkich pacjentów z AS.
8. Wielkość i objętość LA oraz obecność AF są istotnymi czynnikami ryzyka zgonu u pacjentów z AS.
9. Obecność dysfunkcji nerek, niska wartość LVEF, wysoka klasa czynnościowa niewydolności serca NYHA i AF są niezależnymi czynnikami ryzyka złego rokowania u pacjentów z AS.

10. Zespół Heyde'a jest rzadkim powikłaniem ciężkiej AS i powinien być brany pod uwagę gdy u chorego ze zwężeniem zastawki aortalnej występuje krwawienie z przewodu pokarmowego, szczególnie jeśli nie można zidentyfikować jego źródła w endoskopii.
11. Wymiana zastawki aortalnej jest leczeniem przyczynowym zespołu Heyde'a i może być stosowana bez nadmiernego ryzyka, gdy pacjent jest dobrze przygotowany.

IX. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM

Wprowadzenie: Leczeniem z wyboru zwężenia zastawki aortalnej (AS) jest wymiana zastawki. U niektórych pacjentów po zabiegu występuje podwyższony gradient ciśnienia w obrębie wszczepionej protezy z powodu zjawiska niedopasowania pomiędzy pacjentem a protezą (PPM), o którym wiadomo, że niekorzystnie wpływa na rokowanie. Ryzyko PPM należy wstępnie przewidzieć i podjąć wysiłki w celu uniknięcia tego powikłania, szczególnie u pacjentów o nadmiernej masie ciała. Otyłość może znacząco zwiększać ryzyko wystąpienia PPM, stąd kluczowe znaczenie u chorych ze stenozą aortalną ma odpowiednie odżywianie. Zwężenie zastawki aortalnej powoduje zwiększenie ciśnienia w lewym przedsionku i może prowadzić do jego przebudowy. Może to powodować nadkomorowe zaburzenia rytmu serca. Gdy wadzie zastawki aortalnej towarzyszy krwawienie z przewodu pokarmowego, należy rozważyć poszerzenie diagnostyki w kierunku zespołu Heyde’a.

Cele: 1. Ocena częstości występowania zjawiska PPM z uwzględnieniem typu protezy zastawkowej w rzeczywistej populacji pacjentów włączonych do Krakowskiego Rejestru Stenozy Aortalnej. 2. Analiza wiedzy i nawyków żywieniowych pacjentów z AS. 3. Określenie, czy wielkość lewego przedsionka i obecność migotania przedsionków mają znaczenie rokownicze. 4. Analiza przypadku klinicznego pacjenta z zespołem Heyde’a.

Materiał i metody: Rejestr KRAK-AS prowadzono w okresie od lipca do października 2016 roku a jego celem była ocena kolejnych chorych z rozpoznaną co najmniej umiarkowaną AS. Pacjenci byli oceniani zarówno przed jak i po operacji zastawki aortalnej w trakcie 3-letniej obserwacji. Chorzy poddani interwencji byli oceniani klinicznie i echokardiograficznie w ciągu miesiąca po zabiegu i dzieleni na grupy w zależności od rodzaju wszczepionej protezy. W analizie pacjentów wyodrębniono podgrupy chorych z mniejszą (< 23 mm) i większą niż mediana (≥ 23 mm) średnicą zastawki.

Przeprowadzono także wywiad dietetyczny. Opierał się on na standardowym kwestionariuszu KomPAN opracowanym i zwalidowanym przez Zespół Żywienia Behawioralnego Komitetu Żywienia Człowieka Polskiej Akademii Nauk.

U wszystkich chorych wykonano także analizę kliniczną ze szczególnym uwzględnieniem rytmu serca i wykonano badanie echokardiograficzne. Punktem końcowym badania był zgon z jakiegokolwiek przyczyny po 3 latach obserwacji od daty włączenia do badania.

Przeanalizowano skomplikowany przebieg diagnostyki i leczenia chorego z AS i krwawieniami z przewodu pokarmowego, u którego rozpoznano zespół Heyde'a.

Wyniki: Implantację zastawki przeprowadzono u 229 pacjentów (42 mechaniczne, 139 biologiczne, 48 protezy TAVI). Nie stwierdzono różnic między grupami pacjentów w porównaniu z występowaniem PPM na początku badania. Mediana wieku wynosiła 70 lat; 55.5% stanowili mężczyźni. Co najmniej umiarkowany PPM ($iEOA \leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) zaobserwowano wśród 40% zastawek mechanicznych, 33% zastawek biologicznych i znacznie rzadziej (10%) u pacjentów po przezcewnikowej implantacji zastawki, $p = 0.0001$. Ciężki PPM ($iEOA < 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) stwierdzono u 17.6% pacjentów z mechaniczną zastawką, u 4.3% pacjentów z zastawką biologiczną i u żadnego pacjenta po zabiegu przezcewnikowym.

Analizę dietetyczną przeprowadzono u 94 pacjentów. Wskaźnik diety prozdrowotnej wynosił 4.87 punktu (3.7; 5.96), gdy poziom optymalny określono jako 20 punktów. U 12.8% badanych stwierdzono niską wiedzę na temat żywienia, 79.8% - umiarkowaną, a 7.4% - dobrą. Spośród 94 pacjentów, u 37 stwierdzono niedopasowanie protezy i nadwagę. 35.1% pacjentów z niedopasowaniem protezy i nadwagą uznało swoje nawyki żywieniowe za złe, 62.2% za umiarkowane, a 2.7% za dobre. W grupie chorych bez niedopasowania pacjent-proteza samoocena diety była zła u 20.8%, umiarkowana u 72.9% i dobra u 6.3%.

U wszystkich pacjentów wymiar LA powyżej mediany (≥ 43 mm) wiązał się z istotnie wyższym ryzykiem zgonu [HR 1.79 (CL 1.06 – 3.03)], a objętość LA powyżej mediany 80 ml wiązała się z istotnie wyższym ryzykiem zgonu [HR 2.44 (CI 1.12 – 5.33)]. Występowanie migotania przedsionków była istotnie związana z wyższym ryzykiem zgonu ($p < 0.0001$). Obecność migotania przedsionków [HR 1.69 (CI 1.02 – 2.86)], niższa frakcja wyrzutowa lewej komory [HR 1.23 (CI 1.04 – 1.45)], wyższa klasa niewydolności serca NYHA [HR 4.15 (CI 1.40 – 13.20)] i niewydolność nerek [HR 2.10 (CI 1.31 – 3.56)] były niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.

Ponadto opisano przypadek mężczyzny, u którego finalnie rozpoznano zespół Heyde’a – współistnienie zwężenia zastawki aortalnej i krwawienia z przewodu pokarmowego, wywodzącego się z angiodysplazji jelita cienkiego spowodowanej przez AS chorobą vWF typu IIa.

Wnioski: Umiarkowany PPM jest częstym zjawiskiem w rzeczywistej populacji pacjentów poddawanych chirurgicznej wymianie zastawki aortalnej, jest znacznie rzadsze w przypadku procedury przezcewnikowej TAVI. Ciężki PPM występuje rzadko – u 2.6%. Nawyki żywieniowe i wiedza żywieniowa u pacjentów z AS są niewystarczające. Jednak świadomość złych nawyków żywieniowych u pacjentów z nadwagą i niedopasowaniem pacjent-proteza jest lepsza w porównaniu z pozostałą grupą pacjentów. Właściwa edukacja dietetyczna jest konieczna u wszystkich pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej. Wielkość i objętość lewego przedsionka oraz występowanie migotania przedsionków są istotnymi czynnikami ryzyka zgonu u pacjentów z AS. Obecność dysfunkcji nerek, niska frakcja wyrzutowa lewej komory, wysoka klasa czynnościowa NYHA i migotanie przedsionków są dodatkowymi czynnikami ryzyka złego rokowania u pacjentów z AS. Zespół Hyde’a powinien być brany pod uwagę u pacjentów z AS i współistniejącym krwawieniem z przewodu pokarmowego.

Wymiana zastawki aortalnej jest leczeniem przyczynowym i może być stosowana bez nadmiernego ryzyka, pod warunkiem dobrego przygotowania pacjenta.

X. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM (SUMMARY)

Introduction: The treatment of choice for aortic stenosis is a valve replacement. Some patients experience an elevated pressure gradient across the implanted prosthesis after surgery due to the phenomenon of patient-prosthesis mismatch (PPM), which is known to adversely affect prognosis. The risk of PPM should be predicted initially and efforts should be made to avoid this complication, especially in patients with high body height and weight. Obesity can significantly increase the risk of PPM, hence adequate nutrition is crucial in patients with aortic stenosis. Aortic stenosis increases left atrial pressure and can lead to left atrial remodeling. This can cause supraventricular arrhythmias, particularly atrial fibrillation (AF). When AS is accompanied by gastrointestinal bleeding, consideration should be given to expanding the diagnosis to Heyde syndrome.

Aim: The study aimed to 1). Evaluate the prevalence of PPM with respect to the type of valve prosthesis in the real-life population of consecutive patients with AS included in the Krakow Aortic Stenosis Registry, 2). Analyze the knowledge and dietary habits of patients with aortic stenosis in the context of the risk of PPM related to obesity. 3) To determine whether the size of the left atrium and the presence of atrial fibrillation have prognostic significance in AS patients. In addition, analysis of the clinical course of a patient with Heyde syndrome was also performed.

Material and methods: The KRAK-AS registry was conducted from July to October 2016 and its purpose was to evaluate patients diagnosed with at least moderate aortic stenosis. Patients were evaluated both before and after aortic valve surgery during a 3-year follow-up. Those undergoing the intervention were evaluated clinically and echocardiographically one month after the procedure and divided into groups according to the type of prosthesis implanted. In the analysis of patients, subgroups of patients with smaller (< 23 mm) and larger than median (≥ 23 mm) valve diameters were separated. A dietary interview was also conducted. This was based on the standard KomPAN questionnaire developed and validated by the Behavioral Nutrition Team of the Committee of Human Nutrition of the Polish Academy of Sciences. All patients also underwent clinical analysis with special attention to the presence of AF. An echocardiographic evaluation of cardiac chambers

was performed. The endpoint of the study was death from any cause after 3 years of follow-up from the date of inclusion in the study. In addition, the course of diagnosis and treatment of the patient with Heyde syndrome was characterized.

Results: Valve implantation was performed in 229 patients (42 mechanical, 139 biological, 48 transcatheter). There were no differences between groups of patients compared to the incidence of PPM at the beginning of the study. The median age was 70 years; 55.5% were men. At least moderate PPM ($iEOA \leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) was observed among 40% of mechanical valves, 33% of biological valves, and significantly less frequently (10%) in patients after transcatheter valve implantation, $p = 0.0001$. Severe PPM ($iEOA < 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) was observed in 17.6% of patients with mechanical valves, in 4.3% of patients with biological valves, and no patients after transcatheter procedures. Dietary analysis was performed on 94 patients. The health-promoting diet index was 4.87 points (3.7; 5.96) when the optimal level was defined as 20 points. 12.8% of the subjects had low knowledge of nutrition, 79.8% had moderate knowledge, and 7.4% had good knowledge. Of the 94 patients, 37 were found to be denture mismatched and overweight. 35.1% of patients with prosthesis mismatches and overweight considered their eating habits to be poor, 62.2% moderate, and 2.7% good. In the group of patients without patient-prosthesis mismatch, self-assessment of diet was bad at 20.8%, moderate at 72.9%, and good at 6.3%.

In all patients, LA dimension above the median ($\geq 43 \text{ mm}$) was associated with a significantly higher risk of death [HR 1.79 (CL 1.06 - 3.03)], and LA volume above a median of 80 ml was associated with a significantly higher risk of death [HR 2.44 (CI 1.12 - 5.33)]. The presence of AF was significantly associated with a higher risk of death ($p < 0.0001$). The presence of AF [HR 1.69 (CI 1.02 - 2.86)], lower left ventricular ejection fraction [HR 1.23 (CI 1.04 - 1.45)], higher NYHA heart failure class [HR 4.15 (CI 1.40 - 13.20)] and renal failure [HR 2.10 (CI 1.31 - 3.56)] were independent risk factors for death in patients with AS. In addition, a case of a man who was finally diagnosed with Heyde syndrome - the coexistence of aortic stenosis and gastrointestinal bleeding,

originating from angiodysplasia of the small intestine caused by acquired vWF type IIa disease - was described.

Conclusions: PPM is common in the real-life population of patients undergoing surgical aortic valve replacement; it is much less common with the transcatheter procedure. Eating habits and nutritional knowledge in patients with AS are inadequate. However, awareness of poor dietary habits in patients with overweight and patient-prosthesis mismatch is better compared to the rest of the patient group. Proper dietary education is necessary in all patients with aortic valve stenosis. The size and volume of the left atrium and the presence of atrial fibrillation are important risk factors for death in patients with aortic stenosis. The presence of renal dysfunction, low left ventricular ejection fraction, high NYHA functional class, and atrial fibrillation are additional risk factors for poor prognosis in patients with aortic stenosis. Aortic valve replacement is the causative treatment for Heyde syndrome and can be used without undue risk when the patient is well prepared.

XI. OPUBLIKOWANE PRACE

ARTYKUŁ NR 1

Original paper

Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses – KRAK-AS registry analysis

Małgorzata Pińska^{1,2}, Danuta Sorysz^{3,4}, Magdalena Frączek-Jucha^{1,2}, Maciej Stąpór^{2,5,6},
Karolina Golińska-Grzybata^{2,6}, Jadwiga Nessler^{1,2}, Andrzej Gackowski^{1,2,4}

¹Department of Coronary Disease and Heart Failure, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²The John Paul II Hospital, Krakow, Poland

³Department of Cardiology and Cardiovascular Interventions, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

⁴Clinical Department of Cardiology and Cardiovascular Interventions, University Hospital, Krakow, Poland

⁵Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

⁶Noninvasive Cardiovascular Laboratory, The John Paul II Hospital, Krakow, Poland

Adv Interv Cardiol 2023; 19, 2 (72): 152–157
DOI: <https://doi.org/10.5114/aic.2023.129214>

Abstract

Introduction: The treatment of choice for aortic stenosis is a valve replacement. Some patients have post-procedural increased pressure gradient on the implanted prosthesis because of patient-prosthesis mismatch (PPM), known to adversely influence prognosis. The PPM risk should be initially predicted and effort made to avoid this complication, specifically in large body size patients.

Aim: To assess the frequency of PPM taking into account the valvular prosthesis type in a real-life population of consecutive patients included in the Krakow aortic stenosis registry.

Material and methods: The KRAK-AS registry was conducted in July-October 2016. Patients were assessed before and after valve surgery and during the 3-year follow-up. Patients who underwent aortic valve intervention were clinically and echocardiographically evaluated within a month after surgery and divided into groups depending on the implanted prosthesis type. Analysis of patients with a smaller (< 23 mm) and larger than median (≥ 23 mm) valve diameter was performed.

Results: The valve implantation was performed in 229 patients (42 mechanical, 139 biological, 48 transcatheter). No differences between patient groups compared by PPM occurrence was seen at baseline. Median age was 70 years; 55.5% were men. At least moderate PPM (iEOA ≤ 0.85 cm²/m²) was observed in 40% of mechanical valves, 33% of biological valves, and was significantly less frequent (10%) in patients after transcatheter valve implantation, $p = 0.0001$. Severe PPM (iEOA < 0.65 cm²/m²) was found in 17.6% of mechanical valve PPM patients, 4.3% of biological ones, and no patients after transcatheter procedure.

Conclusions: PPM is a frequent phenomenon in the real-life population of patients undergoing surgical aortic valve replacement, being significantly less frequent in the case of a transcatheter procedure.

Key words: aortic stenosis, prosthesis failure, aortic valve, echocardiography.

Summary

The treatment of choice for severe/symptomatic aortic stenosis is valve replacement. Some patients after aortic valve replacement develop a patient-prosthesis mismatch. Overweight plays a relevant role in development of patient-prosthesis mismatch. Patient-prosthesis mismatch occurs more often after a surgical than a transcatheter procedure.

Introduction

Aortic stenosis (AS) is the most common acquired valvular disease. Its incidence increases with age and stands at 2–7% in people over age 65. The treatment of

choice in patients with severe and/or symptomatic AS is surgical aortic valve replacement (SAVR) with a mechanical or biological prosthesis or transcatheter aortic valve implantation (TAVI) [1]. Some patients have an increased

Corresponding author:

Prof. Andrzej Gackowski, Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Coronary Disease and Heart Failure, The John Paul II Hospital, Noninvasive Cardiovascular Laboratory, Krakow, Poland, e-mail: agackowski@gmail.com

Received: 8.05.2023, accepted: 3.06.2023.

pressure gradient on the implanted prosthesis after the procedure, due to a patient-prosthesis mismatch (PPM). Currently, PPM is defined as a valve opening area indexed to the body surface (iEOA) equal to or less than $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, while an iEOA value less than $0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ characterizes a severe degree of PPM [2, 3].

Aim

Until now, the frequency of PPM depending on the type of valvular prosthesis used has not been assessed in the real-life Polish population. Such an analysis was performed based on the Krakow registry of patients with aortic valve stenosis (KRAK-AS).

Material and methods

The KRAK-AS registry was conducted from July to October 2016 in echocardiography laboratories of departments and outpatient clinics. The study was performed after obtaining a positive opinion from the Ethics Committee of the Jagiellonian University Collegium Medicum in Krakow (ethic statement number: 122.6120.66.2015 from 30th April 2015). The study was conducted in accordance with the principles set forth in the Helsinki Declaration. The data of all consecutive patients with moderate or severe AS, examined during this period, who gave informed consent to participate in the registry were analyzed. The purpose of this prospective registry was to determine the number of patients diagnosed with AS, and their clinical and hemodynamic characteristics, as well as to assess the course of their treatment in a 3-year follow-up. Amongst patients included in the registry, those who had implanted a mechanical valve, a stented biological prosthesis or a TAVI valve were chosen for this analysis. Patients who underwent aortic valve intervention were again clinically and echocardiographically evaluated within a month after surgery by transthoracic echocardiography. Age, gender, body mass index (BMI), calculated body surface area (BSA), prosthesis diameter, maximal and mean transvalvular gradient and indexed effective orifice area were compared between groups. The left ventricular outflow tract (LVOT) dimensions were measured initially by a 2D model, and the effective orifice area (EOA) was calculated nominally. Subgroup analysis of patients with a smaller ($< 23 \text{ mm}$) and equal or larger than median ($\geq 23 \text{ mm}$) diameter of the valve ring was performed.

Results

The 397 patients with at least moderate aortic stenosis (aortic valve area (AVA) $< 1.5 \text{ cm}^2$ and mean gradient $> 20 \text{ mm Hg}$) were included in the registry. Severe stenosis (aortic valve area indexed to body surface area (AVAI) $< 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and/or mean gradient $> 40 \text{ mm Hg}$) was found in 288 (72.5%) patients. A hundred and nine

(27.5%) patients had moderate stenosis (AVAI between 0.6 and $0.8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Amongst AS patients, in 3-year follow-up, the valve surgery was performed in 236 patients: the native valve was replaced with a mechanical valve in 42 patients, the biological valve was implanted in 139 and the TAVI procedure was performed in 48 patients. In addition, only balloon aortic valvuloplasty (BAV) was performed in 7 patients – this group was not analyzed in this study.

Mechanical valves were implanted in younger patients (median age: 63.5 years), while the patients who underwent TAVI were older (81 years old). The most frequently implanted mechanical valve was the St. Jude Medical valve (33 patients; 78.6%). Less often the Medtronic ATS valve was implanted (9 patients; 21.4%). In 10 (23.8%) patients the valve replacement was accompanied by replacement of the ascending aorta (Bentall de Bono procedure). The most frequently implanted biological prosthesis was a Carpentier Edwards Perimount valve (68 patients; 48.9%), followed by Sorin Crown (52 patients; 37.4%), less often St Jude Medical Trifecta (15 patients; 10.8%) and Dokimos Plus (4 patients; 2.9%). During the TAVI procedure, Edwards Sapien 3 (20 patients; 41.7%) was the most common implanted valve, followed by Medtronic CoreValve Evolut R (14 patients; 29.1%), Symetis Acurate Neo (8 patients; 16.7%) and Lotus (6 patients; 12.5%) valves. Cardiac surgery procedures were performed mainly in men, while predominantly women received the TAVI valves; however, this difference was not significant (Table I). In all groups the median BMI exceeded the normal value, but only in patients with mechanical and TAVI valves was this difference statistically significant. Similar differences were observed in terms of BSA (Table I). There were no significant differences between subgroups in the left ventricle end-diastolic dimension (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF). Left ventricular mass index (LVMI) and relative wall thickness (RWT) were calculated and showed left ventricular hypertrophy among 38% of patients with a mechanical aortic valve, 27% of patients after biological valve implantation and 35% of patients after a TAVI procedure.

The study showed a statistically significant difference in postoperative transvalvular gradient (both maximal and mean) between the implanted biological prostheses and TAVI valves in the group of patients with a ring diameter of 23 mm or larger. In the group of patients with a smaller valve ring diameter ($< 23 \text{ mm}$) a significant gradient difference was found between the mechanical and TAVI valves and between the mechanical and biological valves (Figures 1 A, B, 2 A, B). Both groups of patients with larger and smaller than the median diameter of the implanted valve had lower transvalvular gradients after TAVI compared to SAVR (Table I).

Table I. Demographic and clinical characteristics of patients undergoing aortic valve surgery

Parameter	Mechanical prosthesis group n = 42	Biological prosthesis group n = 139	TAVI Prosthesis group n = 48	P-value (mech. vs. biol.)	P-value (mech. vs. TAVI)	P-value (biol. vs. TAVI)
Age [years]	63.5 (54;69)	70 (65;76)	81 (78;84)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Males (%)	59.5%	57.6%	45.8%	NS	NS	NS
BMI [kg/m ²]	28.7 (26.2;34.5)	27.7 (25.2;31.3)	25.7 (24;28)	NS	0.04	NS
BSA [m ²]	2.0 (1.8;2.1)	1.9 (1.8;2.0)	1.8 (1.7;1.9)	NS	0.03	NS
Valve ring diameter [mm]	23 (21;23)	23 (21;23)	26 (23;28.5)	NS	< 0.0001	< 0.0001
LVEF (%)	60 (53.7;65)	60 (55;65)	60 (50;63.7)	NS	NS	NS
LVEDD [mm]	52 (46;58)	48 (45;54)	48 (43;52)	NS	NS	NS
Max. trans-prosthetic gradient [mm Hg]	30.5 (23;53)	25 (19;32.5)	17 (13;25)	0.005	< 0.0001	< 0.0001
Mean trans-prosthetic gradient [mm Hg]	18 (13;31)	15 (11;20)	10 (9;13)	0.01	< 0.0001	< 0.0001
iEOA [cm ² /m ²]	0.76 (0.66;0.87)	0.79 (0.71;0.86)	0.94 (0.87;1.04)	NS	0.0009	< 0.0001
EOA [cm ²]	1.52 (1.38;1.52)	1.5 (1.3;1.5)	1.74 (1.51;1.74)	0.004	0.004	< 0.0001
PPM* (% patients)	17 (40%)	46 (33%)	5 (10%)	NS	0.0001	< 0.0001
Severe PPM** number (percentage of the valve type group)	3 (7.1%)	3 (2.1%)	0 (0%)	NS	NS	NS

BMI – body mass index, BSA – body surface area, EOA – effective orifice area, iEOA – effective orifice area indexed to the body surface, LVEDD – left ventricle end-diastolic dimension, LVEF – left ventricular ejection fraction, PPM – patient-prosthesis mismatch, TAVI – transcatheter aortic valve implantation. *PPM = iEOA ≤ 0.85 cm²/m², **severe PPM = iEOA < 0.65 cm²/m².

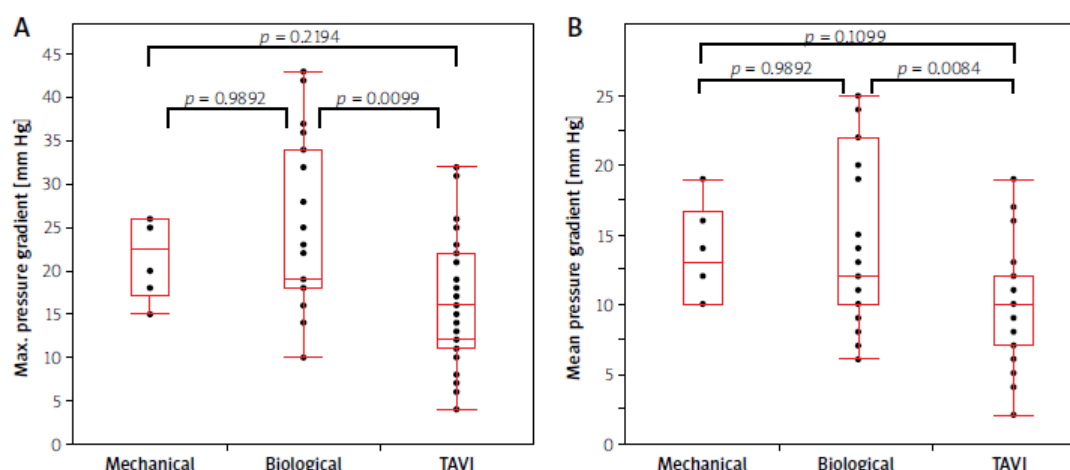


Figure 1. A – Maximal postoperative gradient in groups of patients with different types of prostheses with a ring diameter equal to or greater than 23 mm. **B** – Mean postoperative gradient in groups of patients with different types of prostheses with a ring diameter equal to or greater than 23 mm

The percentage of patients diagnosed with PPM was significantly lower after a TAVI procedure (10%) compared to a mechanical valve (40%), $p = 0.0001$, and to a biological valve (33%), $p < 0.0001$. It was comparable in people after mechanical (40%) and biological (33%) valve implantation (Table I). The groups of patients that were compared by means of post-procedural occurrence of PPM were not significantly different at baseline. The native annulus dimensions were comparable in all groups (median diameter was 23.5 mm (21;24) in patients before mechanical valve implantation, 23 mm (21;26) before biological and 23 mm (21;24.75) before TAVI), LVOT

diameter was 22 mm (21;24), 21.75 mm (20.6;23.4) and 20.5 mm (18;22) respectively. LVOT VTI (left ventricular outflow tract velocity time) was 24.4 (19.7;28.6), 24.35 (19.5;27.5) and 23.7 (20.4;26.9) respectively. Bicuspid aortic valve was identified pre-procedurally in 21.4% of patients with a mechanical aortic valve, in 16.5% of patients with a biological aortic valve and 6.2% of patients who underwent TAVI. The number of aortic leaflets was not always identifiable.

Amongst 17 patients with PPM after mechanical valve implantation: 3 (17.6%) had a severe form of PPM (iEOA < 0.65 cm²/m²). Amongst 46 recipients of biological

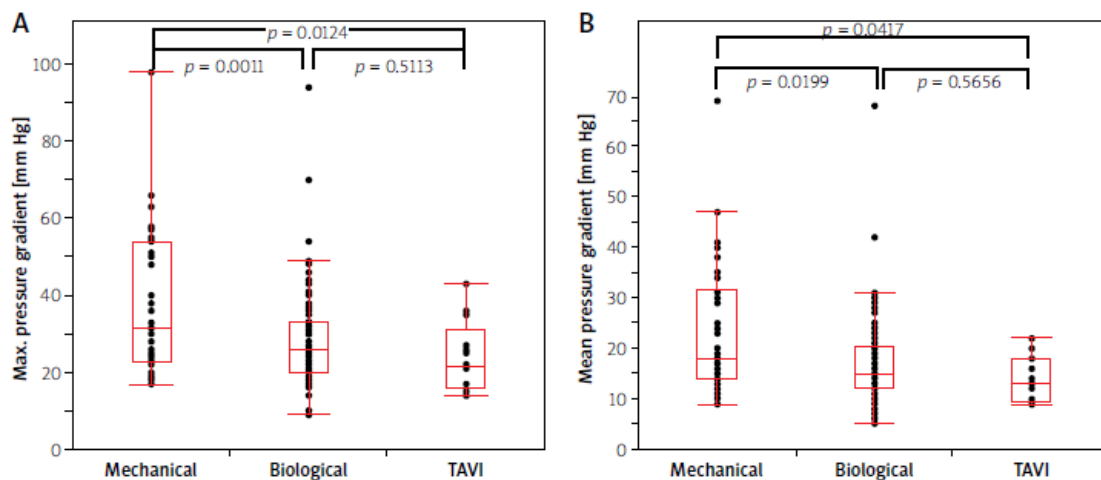


Figure 2. A – Maximal postoperative gradient in groups of patients with different types of prostheses with a ring diameter less than 23 mm. **B** – Mean postoperative gradient in groups of patients with different types of prostheses with a ring diameter less than 23 mm

valves who had PPM, 3 (6.5%) met the criterion of severe PPM, while no patient had severe PPM after a TAVI procedure. All patients with severe PPM were overweight or obese. The mean prosthetic valve ring diameter was 22 mm and was comparable in both AVR groups. The postoperative gradient on the mechanical valve was higher than on the biological valve despite the lack of statistically significant differences in the mean EOA and iEOA.

Left ventricle overload is of particular importance in patients with severe PPM, among which 3 out of 5 had a maximal transvalvular gradient exceeding 45 mm Hg and a mean pressure gradient higher than 30 mm Hg. It constituted only 1% of all 229 patients treated.

Discussion

Patient-prosthesis mismatch was defined for the first time in 1978 by Rahimtoola as a condition in which EOA of the implanted valve is smaller than physiological [4]. In consequence, increased valve resistance causes increased left ventricular afterload. Hence, patients experience less than expected clinical improvement after the surgery. They may have reduced exercise tolerance, less tendency to postoperative regression of left ventricular hypertrophy, increased postoperative cardiac events and a worse long-term prognosis [5–8]. PPM is also associated with the risk of accelerated progression of the degenerative process of the biological valve. PPM may result in the need for earlier reoperation compared to patients in whom the larger size of the prosthesis provides greater tolerance of its gradual degeneration.

The present results show that PPM defined as iEOA $\leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ is not uncommon (29.7% of all analyzed patients and 40% of patients with mechanical valves). Fortunately, severe PPM (iEOA $< 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) was ob-

served less frequently – in 2.6% of all operated patients. The moderate form (iEOA $0.65\text{--}0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) affected 27.1% of patients. This problem occurred mainly in patients with a smaller diameter of the native valve ring ($< 23 \text{ mm}$) with surgically implanted mechanical prostheses or stented biological valves. A ring of such prostheses is a necessary element of its construction – it allows the valve to be sewn into the aortic orifice. Nevertheless, it is about 4 mm thick and significantly restricts the valve's flow area. A significant percentage of moderate PPM also resulted from overweight or obesity [9, 10]. The median BMI in patients with PPM was $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ and the median BSA was 1.86 m^2 . 41% of PPM patients were overweight, 31% were obese and only every fourth patient had normal body weight.

In contrast to SAVR, the TAVI valve is expanded in the orifice (on a balloon or using the self-expanding method) and has a very small profile of the valve stent. Probably for this reason patients after TAVI have significantly lower transvalvular gradients compared to classically operated patients. A lower gradient could result from a lower flow volume. Therefore, we assessed the size of the left ventricle, the ejection fraction and indexed left ventricular stroke volume and we did not find differences between the valve groups. Lower gradients could also be due to lower BMI and BSA values in the TAVI group, but the difference was borderline (mechanical valve: BMI $28.7 \text{ kg}/\text{m}^2$, BSA 2.0 m^2 ; biological valve: BMI $27.77 \text{ kg}/\text{m}^2$, BSA 1.9 m^2 ; TAVI: BMI $25.77 \text{ kg}/\text{m}^2$, BSA 1.8 m^2) and probably was not the decisive element.

On the other hand, low flow severe aortic stenosis was observed before the procedure among: 2.4% of patients treated with a mechanical valve, 3.6% of patients who received a biological prosthesis and 14.6% in whom TAVI

was used. This entity may have some influence on pressure gradients, but the above subgroups were rather small and it probably did not impact the results significantly.

The results are consistent with reports from the available literature. Similar conclusions were drawn on the basis of an extensive meta-analysis, which demonstrated a statistically significant reduction in the incidence of PPM after TAVI compared to cardiac surgery, either moderate or severe condition, and total PPM [11–17]. Leonardo Guimaraes *et al.* observed a lower mean transvalvular gradient, a higher EOA value and a lower index of severe PPM after TAVI compared to SAVR [18]. Based on the data obtained from our registry, similar conclusions can be drawn, but what distinguishes these two studies is the fact that Leonardo Guimaraes *et al.* focused in their study on patients with a small diameter of the aortic ring (≤ 21 mm) while the present registry contains an analysis of all patients with diagnosed aortic stenosis in a given period regardless of the diameter of the aortic ring. However, these results differ from THE PARTNER 3 study, in which echocardiographic parameters were compared in patients undergoing SAVR and TAVI procedures. It was concluded that transvalvular gradients, effective valve opening area and the incidence of severe PPM were comparable in both groups [19]. It should be noted that only patients with low surgical risk were included in the PARTNER 3 study. In addition, only one type of TAVI valve (Edwards Sapien 3) was taken into consideration in that research.

The difference in the age distribution of patients operated on due to AS has practical reasons: the mechanical valve is potentially the most durable; therefore it is most often implanted in younger people to reduce the frequency of reoperations. In turn, in our registry TAVI was primarily for elderly patients, in whom cardiac surgery would be associated with high perioperative risk due to age and very frequent comorbidities.

An important aspect is the fact that the analysis was conducted on a nonselected group of consecutive real life AS patients examined in a selected period of 4 months during which this registry was conducted. It realistically reflects the characteristics of the Polish population with AS, who subsequently underwent currently available invasive procedures.

Study limitations: The analysis is based on a prospective registry and not on a randomized trial, which would more purely methodically compare hemodynamics of individual valves. Randomization, however, is not possible for ethical reasons. The qualification for particular types of surgery was based on the age of the patients (younger patients received the most durable mechanical valves in accordance with the guidelines) and the overall clinical assessment (older patients received biological prostheses and those with high operational risk were qualified for TAVI). The registry included echocardiographic examination performed in various laboratories; hence the pos-

sibility of slight methodological differences exists. The study assessed the valve soon after surgery, and evaluation of the prognostic significance of the PPM phenomenon is not possible due to the limited group size and insufficient systematic long-term follow-up.

Conclusions

Patients after a TAVI procedure have lower transvalvular gradients compared to patients with implanted mechanical or biological valves. The percentage of patients with a moderate degree of PPM is high in the real-life Polish AS population and is significantly higher in patients undergoing SAVR than in patients after TAVI. The incidence of severe PPM is low, and it occurs mostly in SAVR rather than in TAVI patients. The incidence of PPM was comparable in the groups with implanted mechanical and biological valve prostheses.

Acknowledgments

We would like to express gratitude to all physicians participating in the registry: Katarzyna Stopyra-Pach, Agnieszka Sarnecka, Agnieszka Olszanecka, Paweł Kruszc, Beata Róg, Jacek Myć, Agata Krawczyk-Ożóg, Bartosz Sobień, Agnieszka Olszanecka, Sylwia Drapisz, Maciej Bagiński, Jakub Baran, Marta Hlawaty, Oksana Trębacz, Katarzyna Holcman, Agnieszka Skrzypek, Izabela Karch, Jakub Podolec, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Paweł Iwaszczuk, Anna Furman-Niedziejko, Barbara Zawislak, Magdalena Kaźnica-Wiatr, Michał Harańczyk, Monika Smaś-Suska, Szymon Mleczko, Wiktoria Wojciechowska, Natalia Dłużniewska, Wojciech Płazak, Adam Moskal, Joanna Pudło, Urszula Czubek, Agnieszka Żygadło, Barbara Biernacka-Fiałkowska, Jolanta Rzucidło-Resil, Klaudia Knap, Piotr Kusak, Paweł Prochownik, Ewa Kwiecień, Sylwia Wiśniowska-Śmiatek, Anna Kablak-Ziembicka, Andrzej Kmita, Anna Kozynacka, Aleksander Zeliaś, Daniel Rzeźnik, Ilona Palka, Izabella Górkiewicz-Kot, Ireneusz Stopa, Joanna Wrzosek, Karolina Dzierwa, Leszek Wrotniak, Łukasz Niewiara, Małgorzata Poręba, Władysław Dąbrowski, Mateusz Brózda, Ewa Wicher-Muniak, Justyna Błaż-Jurkowska, Leszek Drabik, Monika Dzieciuch-Rojek, Marta Szuksztul, Tomasz Luberda, Wojciech Magoń, Jadwiga Nessler, Lidia Tomkiewicz-Pająk, Bogusław Kapelak, Krzysztof Bartuś, Piotr Podolec, Małgorzata Koniczyńska, Jacek Legutko, Marek Rajzer.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European

- Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2022; 43: 561-632.
2. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1131-41.
3. Kohsaka S, Mohan S, Virani S, et al. Prosthesis-patient mismatch affects long-term survival after mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 1076-80.
4. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 1978; 58: 20-4.
5. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006; 92: 1022-9.
6. Dayan V, Vignolo G, Soca G, et al. Predictors and outcomes of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 924-33.
7. Chen J, Lin Y, Kang B, et al. Indexed effective orifice area is a significant predictor of higher mid-and long-term mortality rates following aortic valve replacement in patients with prosthesis-patient mismatch. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2014; 45: 234-40.
8. Herrmann HC, Daneshvar SA, Fonarow GC, et al. Prosthesis-patient mismatch in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: from the STS/ACC TVT registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2701-11.
9. Hernández-Vaquero D, Llosa JC, Díaz R, et al. Impact of patient-prosthesis mismatch on 30-day outcomes in young and middle-aged patients undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg* 2012; 7: 46.
10. Hernandez Vaquero D, Garcia JM, Diaz R, et al. Moderate patient-prosthesis mismatch predicts cardiac events and advanced functional class in young and middle-aged patients undergoing surgery due to severe aortic stenosis. *J Card Surg Incl Mech Biol Support Hear Lungs* 2014; 29: 127-33.
11. Takagi H, Umemoto T, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 872-80.
12. Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, et al. Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1883-91.
13. Finkelstein A, Schwartz AL, Uretzky G, et al. Hemodynamic performance and outcome of percutaneous versus surgical stentless bioprostheses for aortic stenosis with anticipated patient-prosthesis mismatch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1892-9.
14. Giannini C, Petronio AS, Nardi C, et al. Left ventricular reverse remodeling in percutaneous and surgical aortic bioprostheses: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 28-36.
15. Kamperidis V, Van Rosendaal PJ, de Weger A, et al. Surgical sutureless and transcatheter aortic valves: hemodynamic performance and clinical outcomes in propensity score-matched high-risk populations with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 670-7.
16. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort-A analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1323-34.
17. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Awad O, et al. Early hemodynamic and neurohormonal response after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2010; 160: 862-9.
18. Guimarães L, Voisine P, Mohammadi S, et al. Valve hemodynamics following transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with small aortic annulus. *Am J Cardiol* 2020; 125: 956-63.
19. Pibarot P, Salaun E, Dahou A, et al. Echocardiographic results of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients: the PARTNER 3 trial. *Circulation* 2020; 141: 1527-37.

THE DIETARY HABITS AND NUTRITION BELIEFS OF PATIENTS WITH AORTIC STENOSIS

Małgorzata Pińska^{1,3}, Magdalena Frączek-Jucha^{2,3}, Andrzej Gackowski^{1,3,4}, Jadwiga Nessler^{1,3}

¹JAGIELLONIAN UNIVERSITY MEDICAL COLLEGE, INSTITUTE OF CARDIOLOGY, DEPARTMENT OF CORONARY DISEASE AND HEART FAILURE, CRACOW, POLAND

²JAGIELLONIAN UNIVERSITY MEDICAL COLLEGE, FACULTY OF HEALTH SCIENCES, DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICAL CARE, CRACOW, POLAND

³JOHN PAUL II HOSPITAL, DEPARTMENT OF CORONARY DISEASE AND HEART FAILURE, CRACOW, POLAND

⁴JOHN PAUL II HOSPITAL, NONINVASIVE CARDIOVASCULAR LABORATORY, CRACOW, POLAND

ABSTRACT

Aim: The analysis of dietary knowledge and habits of patients with aortic stenosis, both prior to and post valve implantation.

Materials and methods: Patient with diagnosed moderate or severe aortic stenosis were included into the study. Telephonic dietary interview was performed. It was based on the standard KomPAN questionnaire developed and validated by the Behavioural Nutrition Team, Committee of Human Nutrition of Polish Academy of Sciences.

Results: The analysis was conducted in 94 consecutive patients. The pro-health diet index was 4.87 points (3.7; 5.96), while the optimal level was defined as 20 points. The 12.8% of the respondents had low knowledge about nutrition, 79.8% - moderate and 7.4% - good. From 94 patients, 37 had the patient-prosthesis mismatch and overweight. The 35.1% of patients with the patient-prosthesis mismatch and overweight considered their nutritional habits as bad, 62.2% as moderate and 2.7% as good. In a group of patients without the patient-prosthesis mismatch the self-opinion about diet was bad in 20.8%, moderate in 72.9% and good in 6.3%.

Conclusions: Dietary habits and nutritional knowledge in patients with aortic stenosis are inadequate. However, awareness of bad dietary habits in patients who are overweight and have patient-prosthesis mismatch is better compared to the remaining group of patients. The proper dietary education is needed in all patients with aortic stenosis.

KEY WORDS: aortic stenosis, patient-prosthesis mismatch, aortic valve, nutrition

INTRODUCTION

Aortic valve stenosis (AS) is the most common acquired valvular heart disease. As a result of valve degeneration, the aortic valve opening area is reduced, causing increased left ventricle afterload. The treatment of severe AS is surgical aortic valve replacement with a prosthesis (SAVR) or minimally invasive, transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Obesity, causing increased flow demand can be a reason of functional stenosis of both the native stenotic valve and of the valvular prosthesis, adversely influencing the prognosis. The diameter of the valve prosthesis is limited by the native annulus size. Disproportion between the diameter of a prosthesis and the body size is called the patient - prosthesis mismatch (PPM). It is a severe problem causing persistent left ventricle overload despite the valve replacement. PPM is defined as the valve opening area indexed to the body surface (iEOA) less than or equal to 0.85 cm²/m² [1, 2]. Both the small diameter of the valve prosthesis and the patient's body size play an important role in the pathomechanism of PPM. Obesity may significantly increase the risk of PPM, particularly in patients in whom, for anatomical reasons, a relatively small valve prosthesis have to be implanted. Excessive left ventricular afterload is of particular importance during exercise, which in obese patients is associated with a high metabolic demand. As-

sociated hypertension, common in obese patients, may be an additional factor increasing cardiac afterload. It has been shown that PPM is associated with a higher risk of postoperative cardiac events and a worse long - term prognosis [3]. Not only post surgery, but also prior to the procedure, obesity is an important factor increasing the left ventricular overload and the risk of procedural complications [4]. Moreover, atherosclerosis can independently affect the prognosis causing not only coronary disease but also accelerating the process of aortic valve degeneration [5]. Thus, patients with AS should pay every effort to avoid obesity and reduce the risk of atherosclerosis, both prior and post valve surgery.

AIM

Little is known about the dietary knowledge and awareness in patients with native valve stenosis or after aortic valve prosthesis implantation. The aim of this study was the analysis of dietary knowledge and habits of patients with AS and post valve implantation in patients of Cracow registry of patients with aortic stenosis (KRAK-AS).

MATERIALS AND METHODS

The KRAK-AS registry was carried out between July and October 2016 in the echocardiography laboratories in Cracow. The study was performed after obtaining a

positive opinion from the Bioethics Committee of the Jagiellonian University Collegium Medicum in Cracow (the ethic statement number: 122.6120.66.2015 from 30th April 2015). The study has been conducted in accordance with the principles set forth in the Helsinki Declaration. All consecutive patients undergoing echocardiographic study with diagnosed moderate or severe AS who gave informed consent were included in the study. Telephonic dietary interview after 3 years follow-up was performed in patients who gave additional informed consent. A standard KomPAN questionnaire, developed and validated by the Behavioural Nutrition Team, Committee of Human Nutrition of Polish Academy of Sciences was used [6]. On the basis of the data distribution, the mean or median values and quartiles were calculated.

According to the standard questionnaire used [6], each of the respondents specified the frequency of consumption of 10 groups of products constituting components of a healthy diet, which included: whole meal bread, whole grain cereals and pasta, milk, fermented milk drinks, cottage cheese, white meat, fish, fruits and vegetables. Depending on the frequency of consumption of a given product, each of them was assigned an appropriate point unit, which was then summed up for all 10 products, determining the pro-health diet index (pHDI-10) defining the level of intensity of normal eating habits.

The frequency of eating mentioned 10 groups of products were standardized to daily frequency (for example when a patient ate fish 1-3 times a month it was calculated as 2 (mean from 1-3 times) divided into 30 days (1 month) which gives point unit 0.06, etc) (Table 1).

Point units of all 10 products were summed up to give pHDI-10 index. The pro-health diet index (pHDI-10) was defined on a 20-point scale as: low (0-6.66); moderate (6.67-13.33) or high (13.34-20).

The respondents also answered 25 statements describing their knowledge about food and nutrition. Their task was to verify whether the given statement is true, false or whether it is difficult for them to answer the question. Each correct answer was assigned 1 point, while in

Table 1. Indicators of the frequency of food consumption in the KomPAN questionnaire*.

The frequency of consumption	Daily frequency (times/day)
Never	0
1-3 times a month	0.06
Once a week	0.14
A few times a week	0.5
Once a day	1
A few times a day	2

*Each of the respondents specified the frequency of consumption of 10 groups of products constituting components of a healthy diet. Depending on the frequency of consumption of a given product, each of them was assigned an appropriate point unit.

the case of a wrong answer or "don't know" answer, 0 points were given. Knowledge was defined as: low (0-8 points); moderate (9-16 points) or high (17-25 points).

RESULTS

The analysis of dietary knowledge and habits was conducted in 94 patients who agreed to participate in the interview study. All respondents answered all questions. They were predominantly men (57%) with a median age of 69 years. The median body mass index (BMI) was 28.3 kg/m² (25.3; 31.2), while the median body surface area (BSA) was 1.89 m² (1.74; 2.04). Among all patients, 33 patients (35.1%) were obese (BMI ≥ 30 kg/m²), 38 patients (40.1%) were overweight (BMI between 25 and 29.99 kg/m²) and only 23 patients (24.5%) had a normal body weight (BMI between 18.5 and 24.99 kg/m²). The largest percentage of patients were retired or on disability benefits (68 patients, 72.3%), 24 respondents had permanent or temporary work (25.6%), while 2 patients were unemployed (2.1%). Most of the respondents (61%) had secondary or vocational education.

It has been shown that the median pHDI-10 index in the whole population of respondents was 4.87 points (3.7; 5.96), which showed that the intensity of normal eating habits in most patients was low. Among all respondents, 87.2% of them had a low level of normal dietary habits adoption, in 12.8% it was moderate, while no one showed a high level of dietary habits.

Dietary knowledge was assessed by interpretation of 25 statements about food and nutrition. In the entire group of respondents, the median of correct answers was 12 points on a 25-point scale. Based on the data analysis, it was shown that in 12.8% of the respondents the knowledge about nutrition turned out to be low, in 79.8% - moderate, and only in 7.4% - good.

The results concerning dietary habits assessed by the pHDI-10 index and the objective results of the assessment of patients' knowledge about nutrition were compared with their subjective assessment. Most of the patients concluded that their diet, as well as knowledge about food and nutrition were good (74.5% and 67% of the respondents, respectively), while the objective analysis showed that most patients showed a low level of pro-health nutritional features, and the knowledge of the majority people was only moderate (Fig. 1).

Surprisingly, more than half of the participants were unaware of the severity of their heart disease, despite being diagnosed with significant AS. Only 30.8% of the respondents considered their health worse, compared to other people of similar age; 44.8% assessed their condition as similar, and 24.4% as better compared to their peers.

PPM was diagnosed in 46 patients (48.9%). Out of the entire population of 94 patients 37 patients had PPM and a BMI over 25 kg/m², while 47 patients did not meet the PPM criteria. In both subgroups a low level of good dietary habits and a moderate level of nutritional knowledge were observed (Table 2).

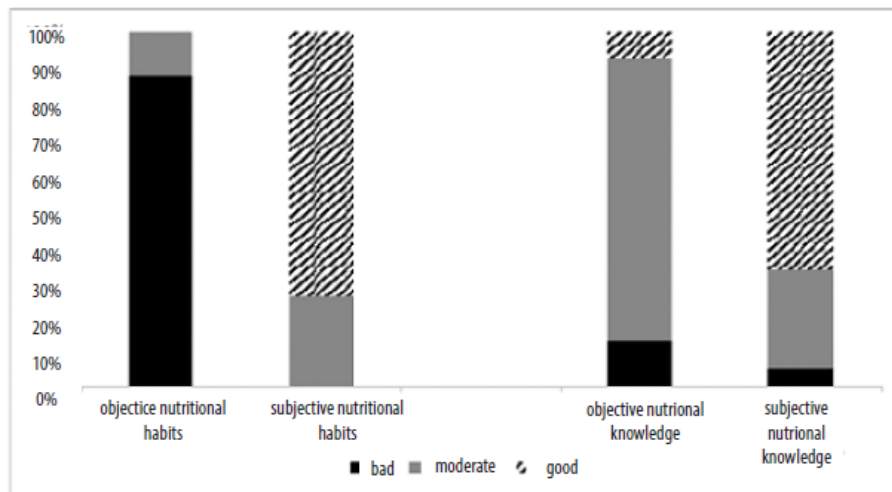


Fig. 1. A comparison of the subjective opinion of respondents about their dietary habits and nutritional knowledge with the objective results of the survey.

Table 2. Nutritional knowledge and the objective and subjective assessment of dietary habits in the subgroup of people with PPM and overweight and in the subgroup of people without PPM*.

Value	Nutritional knowledge (points)	pHDI-10 (points)	Opinion about nutritional habits		
			bad	moderate	good
PPM with BMI ≥ 25 kg/m ²	12 (11;14)	4.92 (3.62;6.2)	35.1%	62.2%	2.7%
No PPM	12 (9.5;14)	4.9 (3.61;6.06)	20.8%	72.9%	6.3%

*Respondents specified the frequency of eating of 10 groups of products which are components of a healthy diet. Depending on the frequency of eating of a given product, each of them was assigned an appropriate point unit, which was then summed up for all 10 products, determining the pro-health diet index (pHDI-10) defining the level of intensity of normal eating habits.

BMI - body mass index;

pHDI-10 - the pro-health diet index;

PPM - patient-prosthesis mismatch.

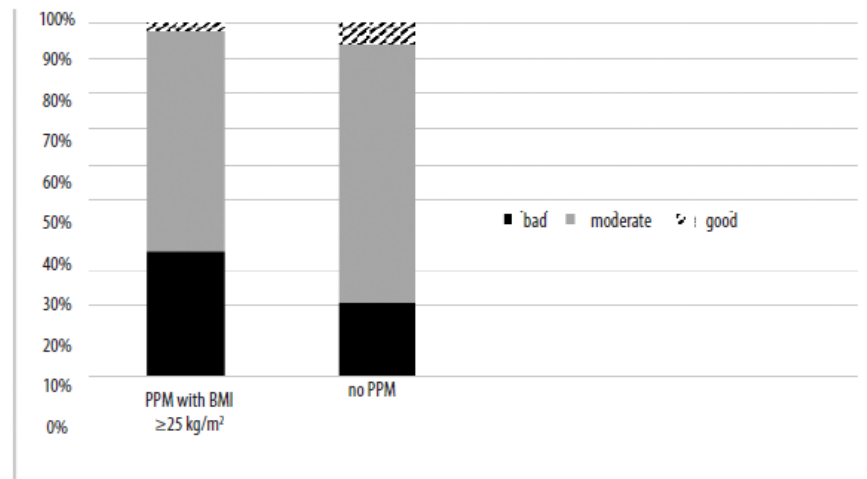


Fig. 2. The patients' opinion on their dietary habits in the subgroup of patients with PPM and BMI ≥ 25 kg/m² compared to the subgroup of patients without PPM.

BMI - body mass index;

PPM - patient prosthesis mismatch.

There were no significant differences between the subgroups. Importantly, a higher proportion of patients aware of poor nutrition was observed in the subgroup of patients with PPM and with overweight (Fig. 2). The 3-year observation of the respondents showed that in 28.4% of patients there was an increase in BMI by at least 0.5 kg/m², while in 35.8% no significant change in BMI was observed (of which more than half of patients [54%] were overweight or obese), while 35.8% experienced a BMI reduction of at least 0.5 kg/m².

DISCUSSION

As many as 87.2% of the surveyed patients showed a low level of normal nutritional facts awareness, and only 7.4% of the patients had good nutritional knowledge. An incorrectly balanced diet causes not only excessive weight gain, but also increases the risk of many chronic comorbidities, accompanying and complicating severe heart valve disease [7, 8]. The key to increasing awareness and improving pro-health behaviour is patient education at the earliest possible stage, not only in hospital but also outpatient settings. Good nutritional habits in hospitalised patients should be implemented from the first day of hospitalisation proposing properly balanced diet accompanied with appropriate education [9].

When discussing diet in AS patients, it is important to consider if the progression of AS depends on dietary habits. S. Larsson et al. conducted a large prospective cohort study in which two models of nutrition were assessed among the Swedish community without concomitant cardiovascular disease: a diet to reduce hypertension and a modified Mediterranean diet. After 15 years of observation, no evidence was found that these models played a role in the development of AS [10]. On the other hand, the same researchers conducted a 15-year observation, assessing the impact of obesity on the risk of AS. They showed that both general and abdominal obesity, measured as a BMI and waist circumference, respectively, were significantly associated with the occurrence of AS [11]. Thus, an important factor influencing this type of valvular defect is primarily excess body weight, while the type of products consumed seems to be of less clinical significance.

According to our study, PPM patients are more aware of having incorrect eating habits, but their knowledge about proper diet is still at a low level. On one hand, the reason may be due to insufficient education of patients, on the other hand, patients' motivation to take radical dietary measures may turn out to be insufficient.

Not only excessive caloric intake, but also malnutrition can have negative effects. E. Wernio and colleagues assessed the effect of nutritional status on the incidence of postoperative complications and mortality in elderly patients with severe AS undergoing SAVR in a one-year follow-up [12]. The authors showed that unintentional weight loss > 2.8% in the six months preceding cardiac surgery turned out to be significant risk factor of mortality in the first year after SAVR surgery. On the other hand,

Fukui et al. pointed out that the problem of malnutrition in elderly people with AS is not a rare phenomenon [13]. The identified risk factors associated with malnutrition are female gender, poor left ventricular ejection fraction (LVEF), high New York Heart Association (NYHA) class, as well as a low Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL scale); the assessment of the degree of independence in performing complex everyday activities. Thus, not only excessive, but also insufficient energy supply has its adverse clinical consequences. Therefore, not only a restrictive, but also a properly balanced diet is important and this makes dietary education even more demanding.

The complexity of the problem is emphasized by another research group, which, analysing the nutritional status of patients undergoing SAVR, showed that despite the high prevalence of obesity in the study group, clinical symptoms of malnutrition were demonstrated in a significant proportion of patients [14]. Complications after surgery were found in 37.4% of patients. Importantly, patients who experienced complications were older and had a worse nutritional status assessed by the 7-point Subjective Global Assessment Score (SGA).

Our study shows that the awareness of the above problems is insufficient in AS patients. The 87.2% of all from examined patients had a low level of dietary habits, in 12.8% cases it was on moderate level and nobody presented a high level of dietary habits. Moreover, only 7.4% of patients showed good level of nutrition knowledge.

The question remains, what educational efforts and motivating factors could cause clinically important improvement.

STUDY LIMITATIONS

Because the study was conducted with a questionnaire, the replies may have been subjective. However, the questionnaire was conducted by a physician, which probably increased the methodological accuracy. One third of the patients participating in the KRAK-AS registry did not consent to participate in the questionnaire. Approximately two thirds of patients from this subgroup were overweight or obese, and perhaps this was the reason of unwillingness to cooperate. Their answers could have added interesting information to the material presented here, but most probably this would even increase the proportion of AS patients presenting insufficient dietary knowledge and habits.

CONCLUSIONS

Dietary habits and nutritional knowledge in patients with aortic AS are inadequate, despite patients' belief that they have good dietary habits and an understanding of good nutrition. Patients who are overweight and have a PPM are characterised by a greater awareness of bad dietary habits compared to the group of patients who do not have a PPM. Importantly, both the quality of diet and the level of knowledge of nutrition remain low in all patients. The proper dietary education is needed not only in the PPM patients but also in all patients with AS.

REFERENCES

1. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1131–41.
2. Pibarot P, Honos GN, Durand LG, Dumesnil JG. The effect of prosthesis-patient mismatch on aortic bioprosthetic valve hemodynamic performance and patient clinical status. *Can J Cardiol* 1996;12:379–87.
3. Chen J, Lin Y, Kang B, Wang Z. Indexed effective orifice area is a significant predictor of higher mid-and long-term mortality rates following aortic valve replacement in patients with prosthesis-patient mismatch. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2014;45:234–40.
4. Alpert MA, Omran JAD, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *CurrObes Rep* 2016;5:424–34.
5. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, et al. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:27.
6. Jezewska-Zychowicz M, Gawęcki J, Wądołowska L, et al. Kwestionariusz do badania poglądów i zwyczajów żywieniowych dla osób w wieku od 16 do 65 lat, wersja 1.1 – kwestionariusz administrowany przez ankietera-badacza. chap. 1. In: Gawęcki J (ed.). Kwestionariusz do badania poglądów i zwyczajów żywieniowych oraz procedura opracowania danych. Wyd. Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, 2014, pp. 3–20 (In Polish).
7. Mathieu P, Lemieux I, Després J. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:407–16.
8. Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, Escribano Ó. Differential role of adipose tissues in obesity and related metabolic and vascular complications. *Int J Endocrinol* 2016;2016.
9. Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, Malone AM, Fanjiang G, Ziegler TR. Critical role of nutrition in improving quality of care: an interdisciplinary call to action to address adult hospital malnutrition. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:1219–37.
10. Larsson SC, Wolk A, Bäck M. Dietary patterns, food groups, and incidence of aortic valve stenosis: A prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2019;283:184–8.
11. Larsson SC, Wolk A, Håkansson N, Bäck M. Overall and abdominal obesity and incident aortic valve stenosis: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;38:2192–7.
12. Wernio E, Małgorzewicz S, Dardzińska JA, et al. Association between Nutritional Status and Mortality after Aortic Valve Replacement Procedure in Elderly with Severe Aortic Stenosis. *Nutrients* 2019;11:446.
13. Fukui S, Kawakami M, Otaka Y, et al. Malnutrition among elderly patients with severe aortic stenosis. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:373–9.
14. Jagielak D, Wernio E, Kozaryn R, et al. The impact of nutritional status and appetite on the hospital length of stay and postoperative complications in elderly patients with severe aortic stenosis before aortic valve replacement. *Polish J Cardio-Thoracic Surg*. 2016;13:105.

ORCID AND CONTRIBUTIONSHIP *

Małgorzata Pińska: 0000-0002-7161^{A,F}
 Magdalena Frączek-Jucha: 0000-0003-3935-6250^{B,F}
 Andrzej Gackowski: 0000-0003-4545-6514^{A,D,F}
 Jadwiga Nessler: 0000-0002-5076-5816^{A,D,F}

CONFLICT OF INTEREST

The Authors declare no conflict of interest.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Andrzej Gackowski
 Jagiellonian University Medical College,
 Institute of Cardiology, Department of Coronary Disease
 and Heart Failure, John Paul II Hospital
 Prądnicka 80, 31-202 Cracow, Poland
 tel.: +48 602 255 122
 e-mail: agackowski@gmail.com

RECEIVED: 30.09.2022

ACCEPTED: 03.03.2023



* Contribution: A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Małgorzata Pińska¹, Danuta Sorysz², Magdalena Frączek-Jucha³, Paweł Kruszc⁴, Beata Róg¹⁰, Jacek Myć⁴, Agata Krawczyk-Ożóg², Bartosz Sobień⁵, Katarzyna Stopyra-Pach⁶, Agnieszka Sarnecka⁵, Maciej Stąpór⁷, Agnieszka Olszanecka⁸, Karolina Golińska-Grzybała⁹, Jadwiga Nessler¹, Andrzej Gackowski¹

¹ Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Coronary Disease and Heart Failure, Krakow, Poland

² Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, 2nd Department of Cardiology, Krakow, Poland

³ Jagiellonian University Medical College, Faculty of Health Sciences, Department of Emergency Medical Care, Krakow, Poland

⁴ Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, Krakow, Poland

⁵ Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Cardiovascular Disease, Krakow, Poland

⁶ John Paul II Hospital, Department for Diagnostics, Krakow, Poland

⁷ Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Interventional Cardiology, Krakow, Poland

⁸ Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, 1st Department of Cardiology, Interventional Electrophysiology and Arterial Hypertension, Krakow, Poland

⁹ The John Paul II Hospital, Noninvasive Cardiovascular Laboratory, Krakow, Poland

¹⁰ The John Paul II Hospital, Krakow, Poland

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ATRIAL FIBRILLATION AND LEFT ATRIUM SIZE IN PATIENTS WITH AORTIC STENOSIS

Aim	Aortic stenosis increases left atrial (LA) pressure and may lead to its remodeling. This can cause supraventricular arrhythmia. The aim of this study was to determine if the size of the LA and the presence of atrial fibrillation are related to the prognosis of patients with aortic stenosis.
Material and methods	Clinical evaluation and standard transthoracic echocardiographic studies were performed in 397 patients with moderate to severe aortic stenosis.
Results	In all patients, LA dimension above the median (≥ 43 mm) was associated with a significantly higher risk of death [HR 1.79 (CI 1.06–3.03)] and a LA volume above the median of 80 ml was associated with a significantly higher risk of death [HR 2.44 (CI 1.12–5.33)]. The presence of atrial fibrillation was significantly associated with a higher risk of death ($p < 0.0001$). The presence of atrial fibrillation [HR 1.69 (CI 1.02–2.86)], lower left ventricular ejection fraction [HR 1.23 (CI 1.04–1.45)], higher NYHA heart failure class [HR 4.15 (CI 1.40–13.20)] and renal failure [HR 2.10 (CI 1.31–3.56)] were independent risk factors of death in patients in aortic stenosis.
Conclusion	The size and volume of the LA and the occurrence of atrial fibrillation are important risk factors for death in patients with aortic stenosis. The presence of renal dysfunction, low left ventricular ejection fraction, high NYHA functional class and atrial fibrillation are independent risk factors of poor prognosis in patients with aortic stenosis.
Keywords	Aortic stenosis; left atrium; atrial fibrillation; echocardiography; aortic valve
For citations	Małgorzata Pińska, Danuta Sorysz, Magdalena Frączek-Jucha, Paweł Kruszc, Beata Róg, Jacek Myć et al. The Prognostic Significance of Atrial Fibrillation and Left Atrium Size in Patients With Aortic Stenosis. <i>Kardiologia</i> . 2023;63(12):66–71. [Russian: Маггожата Пиньска, Данута Сориш, Магдалена Фрончек-Юха, Павел Крушек, Беата Рог, Яцек Мыч и др. Прогностическое значение фибрилляции предсердий и размеров левого предсердия у пациентов с аортальным стенозом. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):66–71].
Corresponden author	Małgorzata Pińska. E-mail: mpinska89@gmail.com

Introduction

Aortic stenosis (AS) is the most common acquired heart valve disease. It is estimated that one in eight people over 74 yrs of age has at least moderate AS [1]. Increased valvular resistance causes pressure overload of the left ventricle (LV), resulting in increased LV end-diastolic pressure, myocardial hypertrophy, and diastolic and systolic dysfunction. As a consequence, left atrial (LA) pressure increases, leading to LA remodeling and supraventricular arrhythmia, including atrial fibrillation (AF) [2, 3]. It is still unclear whether the size of the left atrium (LA) and the presence of AF are significantly related to the prognosis of patients with AS. Rusinaru and co-researchers demonstrated

that LA enlargement in patients with sinus rhythm appears to be a significant predictor of mortality risk [4]. Another study performed by Safaryan et al. showed that the LA size and the E/e ratio seemed to be related with poor outcome in patients with unoperated AS [5]. The current study assessed the significance of atrial fibrillation and LA size in the Krakow registry of patients with aortic stenosis (KRAK-AS).

Material and methods

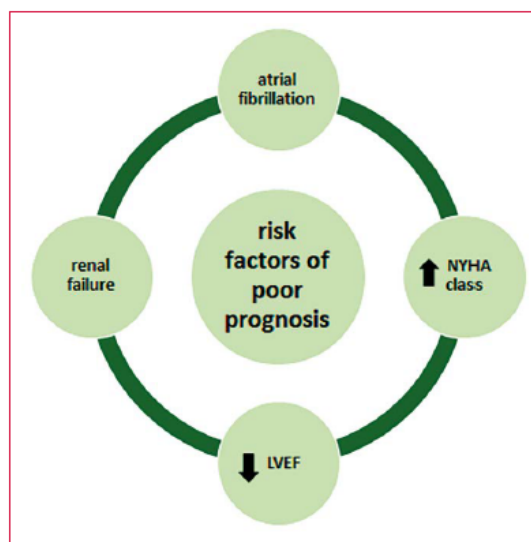
The Krakow KRAK-AS registry was completed from July to October 2016 in the echocardiographic laboratories of the associated departments and outpatient clinics and

included 397 patients, who were included in the study. This was a prospective observational study performed as part of the registry of patients with aortic stenosis. The study was performed after obtaining approval from the Ethics Committee of the Jagiellonian University Collegium Medicum in Krakow (ethic statement number: 122.6120.66.2015 dated April 30, 2015). Patients with concomitant moderate or severe disease of other than the aortic valve were excluded from the study. The study included all consecutive patients in whom at least isolated, moderate AS was diagnosed, i.e., mean gradient ≥ 20 mmHg and/or aortic valve area indexed to the body surface area (AVA_i) below $0.80 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Only 1% of eligible patients did not agree to participate in the study. All included patients gave written, informed consent.

A standard transthoracic echocardiographic study was performed. This included the LA parameters: LA diameter obtained in a parasternal long axis view; LA volume (LAV) obtained in apical 4-chamber and 2-chamber views. The LA surface area indexed volume (LAVI) was calculated. The left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) was calculated by the Simpson method. AS severity was assessed based on the aortic valve area (AVA) and AVA_i, with these areas calculated on the basis of the continuity equation for fluids. The mitral inflow pattern was also recorded. In patients with sinus rhythm, the parameters of the diastolic function of the VL were analyzed according to the guidelines of the American Society of Echocardiography (ASE) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) [6]. The following parameters were used to assess the diastolic function: LAVI, peak velocities of the E and A waves of mitral influx, and the mitral annular velocity was assessed by tissue Doppler echocardiography (TDE) in 4-chamber apical view (e' medial and e' lateral). The study endpoint was death from any cause at a 3-yr follow-up from the date of inclusion. The patients with moderate AS who developed a severe stage of the defect during follow-up were transferred to a severe AS group.

Statistical analysis was performed using JMP® software (version 16.2.0. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). $p < 0.05$ was considered statistically significant. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate the normality of the data distributions. Values of continuous variables with normal distribution are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD), and values of variables with non-normal distribution are presented as median and interquartile range. The ranges of values of individual parameters of the LA size were initially divided using the median, and then, the cut-off points having the maximum sensitivity and specificity in predicting death were determined using the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves method. To identify the p value for particular subgroups in Table 1, the Kruskal-Wallis test for continuous variables and likelihood-ratio test for nominal variables were used. The post hoc analyses were performed using the Steel-Dwass method

Central illustration. The Prognostic Significance of Atrial Fibrillation and Left Atrium Size in Patients with Aortic Stenosis



and the Bonferroni correction for continuous and nominal parameters, respectively. Univariate and multivariate Cox survival analyses were performed, depending on the severity of AS and the treatment method, i.e., surgical or conservative. A Kaplan-Meier analysis of the risk of death in patients with sinus rhythm and atrial fibrillation was also performed.

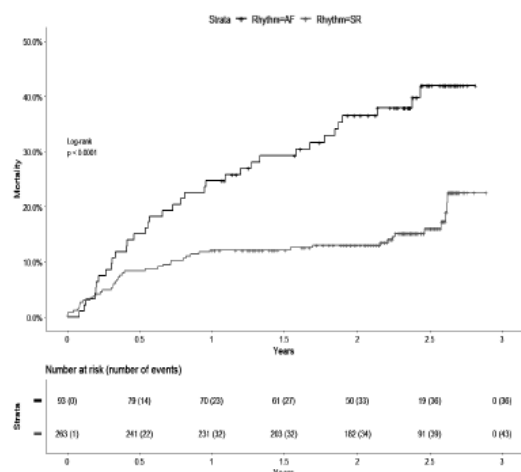
Chronic kidney disease was defined as kidney damage with eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ that persisted for more than 3 months. The LV mass, mass of the LV indexed to the body surface area (LVMI) and relative wall thickness (RWT) were calculated and proved to be comparable in the group of patients with sinus rhythm and AF.

Results

Patients with severe AS, i.e., AVA_i $< 0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and/or mean gradient ≥ 40 mmHg, were identified as Group 1. Patients with moderate AS, i.e., AVA_i between 0.60 and $0.80 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and/or mean gradient between 20 and 39 mmHg, were identified as Group 2. In each group, two subgroups were distinguished: patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve implantation (Subgroups 1A and 2A) and patients treated conservatively (Subgroups 1B and 2B). In the group of 288 patients with severe AS, 205 were operated. Of the 109 patients with moderate AS, 31 patients were operated. The reason for aortic valve surgery at this stage of disease were severe symptoms attributed to AS, as other reasons were excluded, or concomitant coronary disease requiring coronary artery bypass grafting.

Table 1 presents the clinical characteristics of patients in each subgroup. AF patients are divided into 2 subgroups:

Figure 1. Kaplan–Meier analysis of the risk of death in patients with sinus rhythm (SR, light line) or with atrial fibrillation (AF, dark line; operated and non-operated subgroups combined)



paroxysmal AF or permanent AF (this subgroup consisted of patients with persistent and permanent AF). The patients who underwent surgery were younger compared to the patients treated conservatively (median age 69 (60–77) yrs vs. 81 (74; 85) yrs). The reasons for the conservative treatment were numerous comorbidities, frailty syndrome, or the patient's lack of consent to surgical treatment. In all groups, a comparable proportion of men and women was observed. Body surface area was also comparable in all groups. There were no significant differences between groups in the prevalence of hypertension and diabetes, while in

conservatively treated patients, chronic kidney disease was more frequent (32%). The LV mass in patients with sinus rhythm was 238 g (193;301), LVMI was 128 g/m² (103;150), and RWT was 0.52 (0.44;0.59). Among patients with AF the LV mass was 231 g (193;306), LVMI was 127 g/m² (103;147), and RWT 0.51 (0.42–0.59).

The highest percentage of patients with AF, both paroxysmal and permanent, occurred in the group of patients with severe AS that was treated medically. These patients also had the highest median LA dimensions, i.e., LAV and LAVI.

In all patients, regardless of the severity of AS, a LA dimension greater than median (≥ 43 mm), was associated with a significantly higher risk of death [hazard ratio (HR) 1.79 (95% confidence interval (CI) 1.06–3.03); p = 0.0303]. Similarly, LAV above the median of 80 ml was associated with a >2 fold higher risk of death [HR 2.44 (CI 1.12–5.33); p = 0.0253]. LAVI significance was at the borderline of significance [HR 1.02 (CI 1.00–1.03); p = 0.045].

In an analysis of the entire study group, the presence of AF (permanent or paroxysmal) was significantly associated with a higher risk of death. When AF was observed, mortality in the 3-yr follow-up reached 42%; when sinus rhythm was present, mortality was 22.5% (p < 0.0001) (Fig. 1).

Analogous results were observed in the subgroups of operated and non-operated patients, but the results were only significant in the operated subgroup. In the operated subgroup, mortality was 31.3% in patients with AF and 21.8% in patients with sinus rhythm (p = 0.028). In the non-operated subgroup, mortality was 29.0% in patients with AF and 20.6% in patients with sinus rhythm (p = 0.53) (Fig. 2).

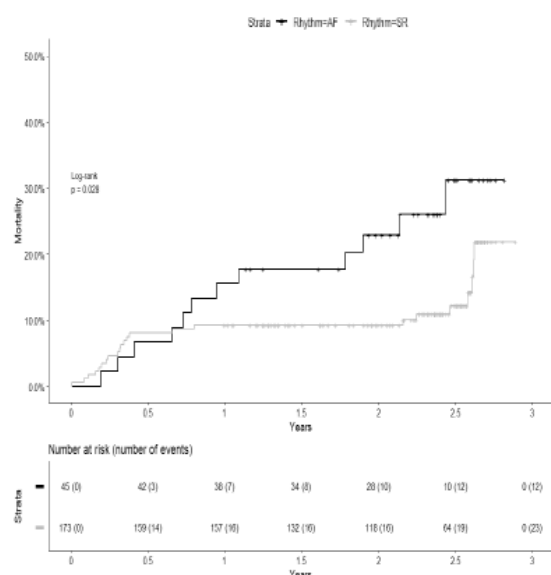
Of the entire study group, 47.9% of patients with AF and who had not been operated on died during the 3-yr follow up, while only 26.1% of patients with AF who underwent surgery

Table 1. Clinical data of patients in each subgroup

Variable	Severe AS. Operated (1A, n=205)	Severe AS. Not operated (1B, n=83)	Moderate AS. Operated (2A, n=31)	Moderate AS. Not operated. (2B, n=78)	P*
Age (yrs)	71 (65–79) 1B	81 (74–85) 1A,2B,2A	69 (60–77) 1B	74 (58–81) 1B	<0.0001
Male	112 (55)	41 (49)	17 (55)	45 (58)	0.7593
Permanent AF	29 (15) 1B	22 (30) 1A, 2B	4 (14)	9 (12) 1B	0.0222
Paroxysmal AF	13 (7)	12 (16) 2A	0 (0) 1B	5 (7)	0.0126
LVEF (%)	60 (53–65) 1B,2B	55 (45–62) 1A,2B	60 (50–65)	63 (57–68) 1A,1B	0.0001
LA (mm)	42 (39–47) 1B	46 (41–53) 1A	43 (38–50)	43 (39–47)	0.0081
LAV (ml)	81 (53–104) 2A	86 (66–117) 2A,2B	36 (17–74) 1A,1B	62 (32–89) 1B	0.0005
LAVI (ml/m ²)	45 (31–57)	52 (38–62) 2A,2B	26 (12–44) 1B	38 (25–53) 1B	0.0013
NYHA class	2 (2–3) 2B	2 (2–3) 2B	2 (1–3)	1 (0–2) 1A,1B	<0.0001
BSA (m ²)	1.9 (1.7–2.0)	1.8 (1.7–2.0)	1.9 (1.8–2.0)	1.9 (1.7–2.0)	0.9449
Hypertension	149 (78)	62 (84)	18 (64)	55 (74)	0.1942
Diabetes mellitus	28 (14)	11 (13)	5 (16)	7 (9)	0.3311
Renal dysfunction	29 (15) 1B	24 (32) 1A,2A	2 (7) 1B	14 (19)	0.0057

Data are number (percentage) or median and interquartile range. *Among group p values were calculated using the Kruskal–Wallis test for continuous variables and likelihood-ratio test for nominal variables. 1A,1B,2A,2B subgroup number against which statistical significance was obtained by post hoc analysis. AF, atrial fibrillation; AS, aortic stenosis; BSA, body surface area; LA, left atrium; LAV, LA volume; LAVI, LA volume index; LVEF, left ventricle ejection fraction; NYHA class, New York Heart Association classification of heart failure.

Figure 2. Kaplan-Meier analysis of the risk of death in patients with sinus rhythm (SR, light line) and atrial fibrillation (AF, dark line) in patients with AS that underwent surgery



died during this period. Survival in the group with sinus rhythm was comparable regardless of type of treatment. The mortality rate in this group was 16.3% among patients not operated and 14.3% among those operated.

In all patients with sinus rhythm, both the LA dimension below the ROC cut-off point (45 mm) and the LAV below the ROC cut-off point (76 ml) were associated with a significantly lower risk of death in the 3-yr follow-up [HR 0.34 (CI 0.17–0.68); $p = 0.002$ and HR 0.23 (CI 0.06–0.83); $p = 0.025$, respectively].

In the subgroup of patients with severe AS who underwent surgical treatment (subgroup 1A), the presence of paroxysmal AF and the size of LAV and LAVI were associated with a greater risk of death. Moreover, the results showed that diagnosed chronic renal failure, right ventricular systolic pressure (RVSP) above the median (>37.5 mmHg), and the progressive degree of the New York Heart Association (NYHA) functional class of heart failure were factors that increased the risk of death. However, a greater LVEF was a factor that reduced the risk of death. The presence of sinus rhythm in patients with greater LVEF was an important protective factor (Table 2). Age has not been found to have a significant impact on the risk of death in this group of patients.

In the subgroup of patients with moderate AS who underwent surgery (subgroup 2A), the parameters of the LA size and the type of heart rhythm did not have a statistically significant prognostic importance.

Table 2. Univariate analysis of the risk of death in patients with severe AS that underwent surgery

Variable	HR (95% CI)	p
Sinus rhythm	0.43 (0.21 - 0.89)	0.0219
Renal dysfunction	3.06 (1.47 - 6.36)	0.0028
RVSP ≥ 37.50 mmHg	3.06 (1.32 - 12.27)	0.0146
LAV ≥ 81 ml	1.03 (1.01 - 1.06)	0.0124
LAVI ≥ 45 ml/m ²	1.05 (1.01 - 1.10)	0.0129
NYHA class (1 class increment)	1.91 (1.17 - 3.32)	0.0082
LVEF (10% decrement)	0.96 (0.94 - 0.99)	0.0043

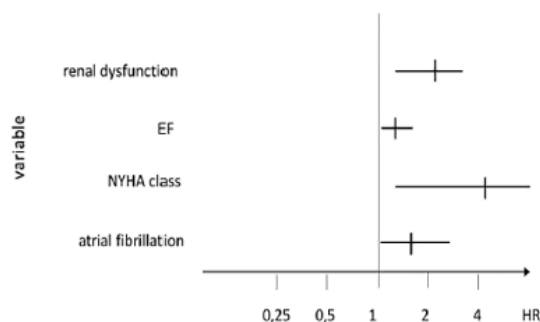
HR, hazard ratio; CI, confidence interval; LAV, left atrium volume; LAVI, left atrium volume index; LVEF, left ventricle ejection fraction; NYHA class, New York Heart Association classification of heart failure; RVSP, right ventricular systolic pressure.

Table 3. Multivariate analysis of the risk of death in patients with aortic stenosis (all groups combined)

Variable	Condition	HR (95% CI)	p
Renal dysfunction	present/absent	2.10 (1.31 - 3.56)	0.0024
LVEF (%)	10% decrement	1.23 (1.04 - 1.45)	0.0151
NYHA class	1 class increment	4.15 (1.40 - 13.20)	0.0126
Atrial fibrillation	present/absent	1.69 (1.02 - 2.86)	0.0429

LVEF, left ventricle ejection fraction; NYHA class, New York Heart Association classification of heart failure.

Figure 3. Multivariate analysis of the risk of death in patients with aortic stenosis (all groups combined, see in the text for how variables were chosen). EF, left ventricle ejection fraction; NYHA class, New York Heart Association classification of heart failure



Multivariate analysis showed that the presence of AF, lower LVEF, higher NYHA class of heart failure, and renal failure were independent risk factors of death in these patients (Fig. 3, Table 3).

Diastolic dysfunction was found in 27 out of 108 patients with sinus rhythm (25%), and due to this small number of patients, a prognostic analysis was not performed.

Discussion

The incidence of both AS and AF typically increases with age. The object of this study was to determine the prognostic

significance of AF coexistent with AS. The study revealed that this is a common phenomenon. In a group of 397 patients in the KRAK-AS registry, AF was found in 23.6% (16.1% permanent, 7.5% paroxysmal); thus, the problem occurred in every fourth patient. Moreover, the prevalence of AF was higher in patients with a more advanced stage of AS. In patients with severe AS, 26.4% of patients had AF, compared to 16.5% of patients with moderate AS.

In other studies, AF was even more prevalent. Stortecky et al. showed that severe aortic stenosis accompanied AF in 33.7% of patients [7]. Other studies have shown that AF can coexist with AS in as many as 50% of cases [8, 9]. On the other hand, in a study by Philippart et al. that analyzed a group of patients with AF, 32% of the patients had concomitant AS [10].

The current results confirm that AF is a risk factor for death in long-term follow-up of AS patients, both in operated patients and in persons treated medically. The consequences of AF are not only deteriorating heart efficiency, worse exercise tolerance, chest pain, fainting, and stroke, but also increased risk of bleeding resulting from anticoagulation [11].

All variables used in the univariate analysis were taken to construct a multivariate Cox survival analyses. It is notable that when the size of the LA exceeded the median, even in sinus rhythm patients, this factor was associated in the univariate analysis with an increased risk of death among the entire group of patients. This was true regardless of the severity of AS and the treatment strategy. However, in the multivariate analysis, increased LA size was not been found to be an independent risk factor for death. This may have been due to the fact that atrial enlargement and AF are related, and the presence of rhythm type was a stronger predictor of death than LA size. Also, the RVSP variable appeared not to be statistically significant during multivariate analysis. This may have been due to the fact that this variable was not assessable in some patients.

Losi with colleagues examined the estimated LA volume (eLAVI) and showed that a high eLAVI was independently associated with an increased risk of adverse cardiovascular events [12]. Their study, however, was based only on patients with asymptomatic, mild, or moderate AS, while patients with severe AS or symptomatic were not included. In the study of Naito and colleagues, the relationship between LAVI and postoperative AF in patients with severe AS was analyzed [13]. They concluded that the LAVI assessment may be a useful tool to gauge the risk of AF occurrence after aortic valve replacement. However, the significance of this parameter in predicting other postoperative outcomes has not been clearly defined.

In a study by Morimoto et al., the minimum LA volume index (LAVI_{min}) was assessed echocardiographically at the end of diastole, i.e., just before mitral valve closure, and the clinical symptoms in patients undergoing aortic valve replacement surgery due to severe stenosis were analyzed [14]. LAVI_{min} after aortic valve replacement was significantly higher in symptomatic

patients compared to asymptomatic patients. This confirms the association of AS severity with LA overload and dilatation. LA enlargement also correlates with the severity of LV diastolic dysfunction and is also a predictor of cardiovascular events, such as AF and stroke [15]. The study of Benjamin et colleagues also showed that the risk of death was significantly higher in case of previously diagnosed AF. Therefore, in the overall assessment of patients with AS, it is worth paying attention, not only to the leading heart rhythm, but also to the size of the LA and LV diastolic function. These may indicate risk of supraventricular arrhythmia and further complications, including an increased risk of death. These complications may affect both patients undergoing surgery and those treated medically.

LA dimensions may be related to the severity of the AS and the amount of LV remodeling and these may be mechanisms underlying the prognosis of AS. Increased valve resistance causes pressure overload of the LV, impaired LV relaxation, hypertrophy and fibrosis. As a result, gradually diastolic and systolic LV dysfunction occurs leading to increased LV end-diastolic pressure. The concomitant LA pressure increase causes both LA dilatation and dysfunction [16] [16]. Thus, LA anatomical and functional status can be a marker reflecting the severity and stage of the aortic stenosis syndrome. O'Connor et al analyzed 52 patients with severe AS and 20 healthy people matched for sex, heart rate, BSA, and blood pressure. Systolic and late diastolic LA strain were significantly reduced in patients with AS compared with controls [17]. Atrial fibrillation is a consequence of these above pathophysiological mechanisms, and, thus, it could be used as a simple, binary marker of the severity of AS. The results of the current study support the concept of using this marker as a part of a prognostic evaluation.

The advancement of the aortic valve defect, indirectly through left ventricular diastolic dysfunction, may play a role in the AF pathomechanism. AF, LV diastolic dysfunction, and LA enlargement are not currently considered in the European guidelines as markers of the clinical stage of AS, but LV diastolic dysfunction has appeared in American recommendations for AS stages assessment [18]. Further studies could provide additional evidence supporting inclusion of these parameters to the prognostic evaluation in patients with AS. This could become an additional argument in favor of surgery in moderate AS, before advanced changes in the atrial myocardium, arrhythmic consequences, and increased mortality risk occur.

Limitations of the study

The analyzed data were based on a registry. The registry includes reports of echocardiographic examinations performed in various laboratories. Thus, the data could have been affected by methodological differences in the measurements. The limited number of patients in some subgroups could also have decreased the significance of the analyses.

Conclusions

The size and volume of the LA and AF are important risk factors for death in patients with AS. The presence of renal dysfunction, LVEF, a high NYHA functional class of heart failure, and AF are independent risk factors of poor prognosis in patients with AS. Further longitudinal studies are needed to assess if patients with moderate AS and a first episode of AF, along with the presence of diastolic dysfunction or moderate LA dilatation, could benefit from early invasive treatment.

Acknowledgements

We would like to express gratitude

to all physicians that participated in the registry:

Sylvia Drapisz, Maciej Bagiński, Jakub Baran, Marta Hlawaty, Oksana Trębacz, Katarzyna Holcman, Agnieszka Skrzypek, Izabela Karch, Jakub Podolec, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Paweł Iwaszczuk, Anna Furman-Niedziejko, Barbara Zawisłak, Magdalena Kaźnica-Wiatr, Michał Harańczyk, Monika Smaś-Suska, Szymon Mleczko, Wiktoria

Wojciechowska, Natalia Dłużniewska, Wojciech Płazak, Adam Moskał, Joanna Pudło, Urszula Czubek, Agnieszka Żygadło, Barbara Biernacka-Fiałkowska, Jolanta Rzucidło-Resil, Klaudia Knap, Piotr Kusak, Paweł Prochownik, Ewa Kwiecień, Sylwia Wiśniowska-Śmialek, Anna Kablak-Ziembicka, Andrzej Kmita, Anna Kozynacka, Aleksander Zeliaś, Daniel Rzeźnik, Ilona Palka, Izabella Górkiewicz-Kot, Ireneusz Stopa, Joanna Wrzosek, Karolina Golińska-Grzybala, Karolina Dzierwa, Leszek Wrotniak, Łukasz Niewiara, Małgorzata Poręba, Władysław Dąbrowski, Mateusz Brózda, Ewa Wicher-Muniak, Justyna Blaut-Jurkowska, Leszek Drabik, Monika Dzieciuch-Rojek, Marta Szukstul, Tomasz Lubarda, Wojciech Magoń, Jadwiga Nessler, Lidia Tomkiewicz-Pająk, Bogusław Kapelak, Krzysztof Bartuś, Piotr Podolec, Małgorzata Konieczńska, Jacek Legutko, Marek Rajzer.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 24/10/2023

REFERENCES

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2006;368(9540):1005–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8
2. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ et al. Left Atrial Size: physiologic determinants and clinical applications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(12):2357–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.048
3. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: Comparison with other measures of diastolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1995;8(1):37–47. DOI: 10.1016/S0894-7317(05)80356-6
4. Rusinaru D, Bohbot Y, Kowalski C, Ringle A, Maréchaux S, Tribouilloy C. Left Atrial Volume and Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11):e006615. DOI: 10.1161/JAHA.117.006615
5. Safaryan V.I., Zotova I.V., Koroleva O.S., Tipteva T.A., Zateyshchikov D.A. The left atrium remodeling is associated with adverse outcomes in unoperated degenerative aortic stenosis. *Journal of Clinical Practice*. 2018;9(2):12–9. [Russian: Сафарян В.И., Зотова И.В., Королева О.С., Типтева Т.А., Затеишчиков Д.А. Ремоделирование левого предсердия ассоциировано с неблагоприятными исходами при неоперированном дегенеративном аортальном стенозе. *Клиническая практика*. 2018;9(2):12–9]. DOI: 10.17816/clinpract09212-19
6. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsson T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.jecho.2016.01.011
7. Storteky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Heg D, Pilgrim T, Khattab AA et al. Atrial Fibrillation and Aortic Stenosis: Impact on Clinical Outcomes Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(1):77–84. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000124
8. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Impact on Clinical and Valve-Related Outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3009–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837807
9. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW et al. 2-Year Follow-Up of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation Using a Self-Expanding Valve Prosthesis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(16):1650–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.044
10. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D et al. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *European Heart Journal*. 2015;36(28):1822–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv163
11. Amin A, Houmsse A, Ishola A, Tyler J, Houmsse M. The current approach of atrial fibrillation management. *Avicenna Journal of Medicine*. 2016;6(1):8–16. DOI: 10.4103/2231-0770.173580
12. Losi M-A, Mancusi C, Midtbø H, Saeed S, De Simone G, Gerds E. Impact of estimated left atrial volume on prognosis in patients with asymptomatic mild to moderate aortic valve stenosis. *International Journal of Cardiology*. 2019;297:121–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.10.004
13. Naito Y, Yamazaki K. Preoperative left atrial volume index predicts postoperative atrial fibrillation in patients with severe aortic valve stenosis. *Journal of Anesthesia*. 2013;27(5):699–704. DOI: 10.1007/s00540-013-1594-8
14. Morimoto J, Hozumi T, Takemoto K, Wada T, Maniwa N, Kashiwagi M et al. Preoperative left atrial minimum volume as a surrogate marker of post-operative symptoms in senile patients with aortic stenosis who underwent surgical aortic valve replacement. *Journal of Cardiology*. 2019;74(4):366–71. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.04.003
15. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835–41. DOI: 10.1161/01.CIR.92.4.835
16. Carpenito M, Fanti D, Mega S, Benfari G, Bono MC, Rossi A et al. The Central Role of Left Atrium in Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:704762. DOI: 10.3389/fcvm.2021.704762
17. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Piérard LA, Lancellotti P. Impact of Aortic Valve Stenosis on Left Atrial Phasic Function. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(8):1157–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.029
18. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72–227. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000923

■ CLINICAL VIGNETTE

Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome

Małgorzata Pińska^{1,2}, Monika Słaba², Anna Furman-Niedziejko², Maciej Stąpór³, Jadwiga Nessler^{1,2},
Andrzej Gackowski^{1,2,4}

¹Department of Coronary Disease and Heart Failure, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

²Department of Coronary Disease and Heart Failure, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

³Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

⁴Noninvasive Cardiovascular Laboratory, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

Correspondence to:

Andrzej Gackowski, MD, PhD,
Department of Coronary Disease
and Heart Failure,
Noninvasive Cardiovascular
Laboratory,
Jagiellonian University Medical
College, Institute of Cardiology,
John Paul II Hospital,
Prądnicka 80,
31–202 Kraków, Poland,
phone: +48 602 255 122,
e-mail: agackowski@gmail.com

Copyright by the Author(s), 2023
DOI: 10.33963/KPa.2023.0086

Received:

February 9, 2023

Accepted:

March 14, 2023

Early publication date:

March 30, 2023

A 56-year-old man with obesity, hypertension, and hypercholesterolemia was admitted to the hospital for exertional dyspnea and stenocardial discomfort aggravating for several weeks. Medical history revealed recurrent unexplained anemia and positive results of fecal occult blood tests. However, gastroscopy and colonoscopy did not show the source of the bleeding.

Laboratory tests on admission revealed microcytic anemia (hemoglobin 7.8 g/dl), elevated NT-proBNP (787 pg/dl), and slightly elevated high sensitivity Troponin T (0.015 ng/ml) with normal creatine kinase values. The routine coagulation parameters were normal. Transthoracic echocardiography revealed severe, calcified, high-gradient aortic stenosis (AS), with an aortic valve area (AVA) — 0.93 cm²; an indexed AVA (AVA_I) — 0.41 cm²/m²; an AS gradient: maximal — 86 mm Hg, mean — 55 mm Hg, and a preserved left ventricular ejection fraction (55%). Six units of packed red blood cells were transfused, and stabilization of clinical status was achieved.

Coronary angiography showed medial stenosis of the left anterior descending artery (LAD). A detailed workup of coagulation disorders revealed an elevated von Willebrand factor (vWF) antigen — 187.1%. The vWF activity to antigen ratio was 0.59. Heyde syndrome was suspected — the co-existence of AS and gastrointestinal bleeding, originating from the small intestine angiodysplasias caused by acquired vWF type IIA disease [1–2].

The Heart Team suggested percutaneous coronary intervention to the LAD followed by transcatheter aortic valve implantation (TAVI)

due to the increased risk of bleeding during conventional surgery. However, multislice computed tomography showed a bicuspid aortic valve type 1N/T with massive, sharp, eccentric calcification of the commissure descending below the valve into the annulus (Figure 1A–C), which was a significant risk factor for TAVI complications, including asymmetric valve implantation and a potentially deadly ring rupture. Therefore, the Heart Team proposed high-risk surgical aortic valve replacement and LAD bypass implantation, with perioperative cryoprecipitate protection and vWF monitoring in the postoperative period.

The patient was operated on without hemorrhagic complications, however, the perioperative period was complicated by advanced atrioventricular block. Temporary pacing, followed by permanent pacing system implantation was used. The further course was uneventful. After surgery, echocardiography revealed a decrease in the flow gradient across the aortic ostium (Figure 1D). There was no recurrence of gastrointestinal bleeding during one year follow-up.

Heyde syndrome is a rare complication of severe AS and should be treated as AS and gastrointestinal bleeding, particularly if the origin cannot be identified on endoscopy. Aortic valve replacement is the causal treatment and can be used without excessive risk if the condition is identified and the patient is well prepared. Routine injection of protamine sulfate does not seem to significantly reduce the risk of major bleeding [3]. Other forms of treatment (e.g., blood transfusion, and electrocoagulation of gastrointestinal bleeding

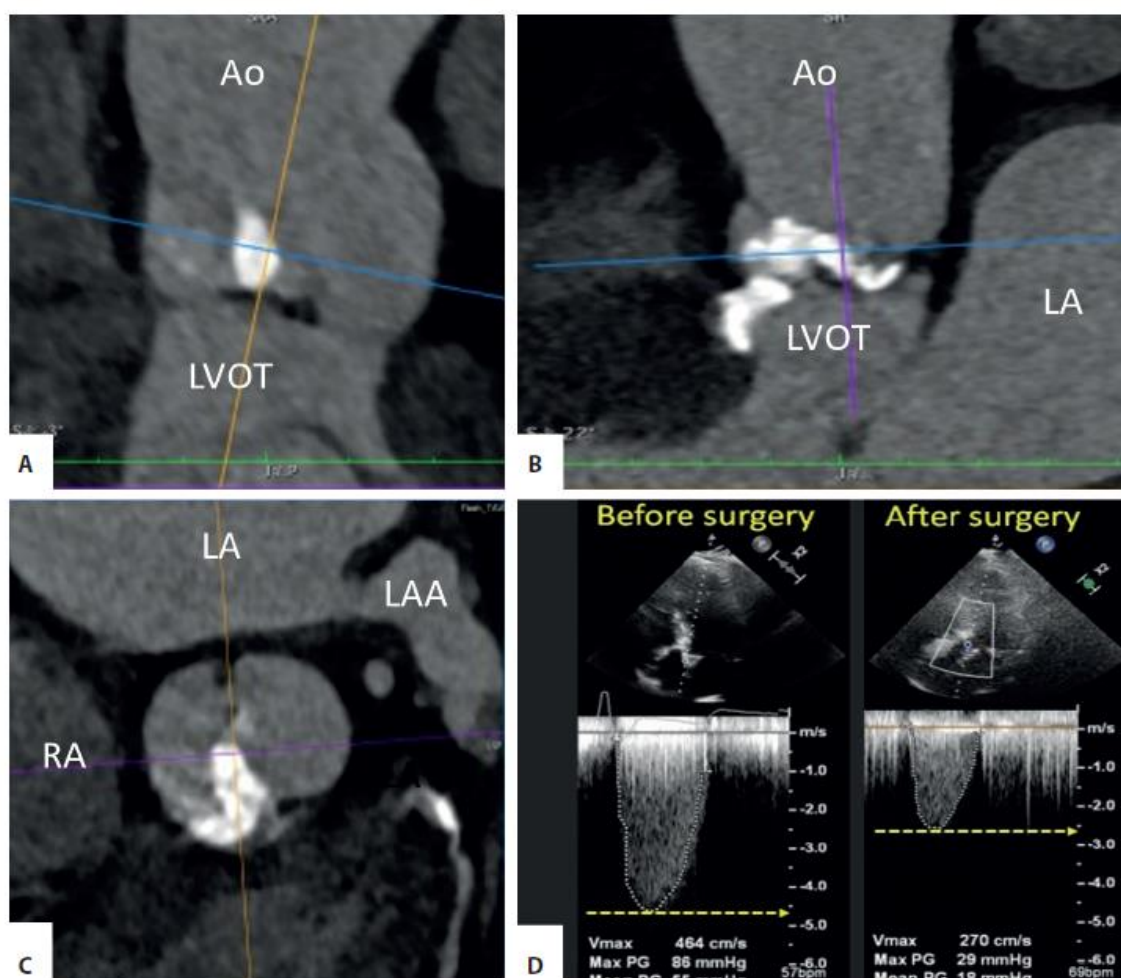


Figure 1. A–C. Computed tomography image analysis of the aortic valve — multiplanar reconstruction. The images show three orthogonal cross sections: longitudinal (A and B) and transverse (C). Orientation is facilitated by the colors of the section lines, which correspond to the color of the border of the respective image. The bicuspid aortic valve of the type 1N/T, with very asymmetric distribution of calcium (white color), has the shape of a “spike” passing locally to the ring. No calcium in the remaining elements of the valve. There is a risk of asymmetric, incomplete TAVI valve expansion with a probable ring rupture. D. Echocardiography, continuous wave Doppler spectrum before (left) and after surgery (right), showing a significant decrease in the velocities and pressure gradients across the aortic valve

Abbreviations: Ao, aorta; LA, left atrium; LAA, left atrial appendage; LVOT, left ventricular outflow tract; RA, right atrium

sources) are only temporary solutions and do not improve the outcome.

Article information

Conflict of interest: None declared.

Funding: None.

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, which allows downloading and sharing articles 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. Lourdasamy D, Mupparaju VK, Sharif NF, et al. Aortic stenosis and Heyde's syndrome: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2021; 9(25): 7319–7329, doi: 10.12998/wjcc.v9.i25.7319, indexed in Pubmed: 34616798.
2. Petkow-Dimitrow P, Undas A. Coagulation abnormalities in valvular and subvalvular aortic stenosis - clinical implication [in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2008; 66(5): 569–573, indexed in Pubmed: 18537067.
3. Zbroński K, Grodecki K, Gozdowska R, et al. Protamine sulfate during transcatheter aortic valve implantation (PSTAVI) - a single-center, single-blind, randomized placebo-controlled trial. *Kardiologia Pol.* 2021; 79(9): 995–1002, doi: 10.33963/KP.a2021.0070, indexed in Pubmed: 34292562.

XII. PIŚMIENNICTWO

- [1] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2021.
- [2] Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 1978;58:20–4.
- [3] Jeżewska-Zychowicz M, Gawęcki J, Wądołowska L, et al. Kwestionariusz do badania poglądów i zwyczajów żywieniowych dla osób w wieku od 16 do 65 lat, wersja 1.1 – kwestionariusz administrowany przez ankietera-badacza. chap. 1. In: Gawęcki J (ed.). *Kwestionariusz do badania poglądów i zwyczajów żywieniowych oraz procedura opracowania danych*. Wyd. Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, 2014, pp. 3-20 (in Polish).
- [4] Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis–patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1131–41.
- [5] Kohsaka S, Mohan S, Virani S, et al. Prosthesis–patient mismatch affects long-term survival after mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1076–80.
- [6] Lourdasamy D, Mupparaju VK, Sharif NF, et al. Aortic stenosis and Heyde's syndrome: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2021; 9(25): 7319–7329, doi: 10.12998/wjcc.v9.i25.7319, indexed in Pubmed: 34616798.
- [7] Petkow-Dimitrow P, Undas A. Coagulation abnormalities in valvular and subvalvular aortic stenosis - clinical implication [in Polish]. *Kardiologia Polska*. 2008; 66(5): 569–573, indexed in Pubmed: 18537067.

- [8] Hernández-Vaquero D, Llosa JC, Díaz R, et al. Impact of patient-prosthesis mismatch on 30-day outcomes in young and middle-aged patients undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:46.
- [9] Hernandez-Vaquero D, Garcia JM, Diaz R, et al. Moderate Patient–Prosthesis Mismatch Predicts Cardiac Events and Advanced Functional Class in Young and Middle-Aged Patients Undergoing Surgery Due to Severe Aortic Stenosis. *J Card Surg Incl Mech Biol Support Hear Lungs* 2014;29:127–33.
- [10] Takagi H, Umemoto T, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Prosthesis–patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2016;101:872–80.
- [11] Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, et al. Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1883–91.
- [12] Finkelstein A, Schwartz AL, Uretzky G, et al. Hemodynamic performance and outcome of percutaneous versus surgical stentless bioprostheses for aortic stenosis with anticipated patient–prosthesis mismatch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1892–9.
- [13] Giannini C, Petronio AS, Nardi C, et al. Left ventricular reverse remodeling in percutaneous and surgical aortic bioprostheses: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:28–36.
- [14] Kamperidis V, Van Rosendael PJ, de Weger A, et al. Surgical sutureless and transcatheter aortic valves: hemodynamic performance and clinical outcomes in propensity score-matched high-risk populations with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:670–7.
- [15] Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with

- severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort-A analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1323–34.
- [16] Sherif MA, Abdel-Wahab M, Awad O, et al. Early hemodynamic and neurohormonal response after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2010;160:862–9.
- [17] Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, Malone AM, Fanjiang G, Ziegler TR. Critical role of nutrition in improving quality of care: an interdisciplinary call to action to address adult hospital malnutrition. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:1219–37.
- [18] Jagielak D, Wernio E, Kozaryn R, et al. The impact of nutritional status and appetite on the hospital length of stay and postoperative complications in elderly patients with severe aortic stenosis before aortic valve replacement. *Polish J Cardio-Thoracic Surg.* 2016;13:105.
- [19] Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, et al. Atrial fibrillation and aortic stenosis: impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:77–84.
- [20] Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al. Transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2009;119:3009–16.
- [21] Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, et al. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1650–7.
- [22] Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, et al. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with ‘non-valvular atrial fibrillation’ and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J* 2015;36:1822–30.
- [23] Naito Y, Yamazaki K. Preoperative left atrial volume index predicts postoperative atrial fibrillation in patients with severe aortic valve stenosis. *J Anesth* 2013;27:699–704.

- [24] Zbroński K, Grodecki K, Gozdowska R, et al. Protamine sulfate during transcatheter aortic valve implantation (PS TAVI) - a single-center, single-blind, randomized placebo-controlled trial. *Kardiol Pol.* 2021; 79(9): 995–1002, doi: 10.33963/KP.a2021.0070, indexed in Pubmed: 34292562.

XIII. OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW

Miejscowość, dnia 10.01.2024 Kraków

Dr n. med. Magdalena Frączek-Jucha

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **“Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses – KRAK-AS registry analysis”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie i analiza danych, krytyczne uwagi do artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

Magdalena Frączek-Jucha
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia... *Kraków*
31/8/23

Dr n. med. Maciej Stąpór
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **“Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses – KRAK-AS registry analysis”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

Maciej Stąpór
.....
dr n. med. MACIEJ STĄPÓR
SPRZĄDZONA KRAKÓW
12219258
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia.....28.11.2023, Krewin

Dr hab. n. med. Andrzej Gackowski, prof. UJ

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses – KRAK-AS registry analysis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: opracowanie koncepcji i metodologii, interpretacja danych, krytyczne uwagi do artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.


.....
(pódpis współautora)

Miejscowość, dnia Kraków 9.01.2024

Dr n. med. Danuta Sorysz

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses – KRAK-AS registry analysis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: opracowanie koncepcji, zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

Danuta Sorysz
.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 8.01.2024, Kędz

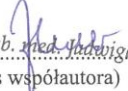
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses – KRAK-AS registry analysis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: akceptacja finalnej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

KIEROWNIK
Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM
.....
prof. dr hab.  Nessler
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 15.01.2024, Kielce

Dr n. med. Karolina Golińska-Grzybała

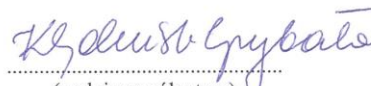
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt: **“Hemodynamic parameters of aortic valve prostheses – KRAK-AS registry analysis”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.


.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 10.01.2024, Kraków

Dr n. med. Magdalena Frączek-Jucha
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "The dietary habits and nutrition beliefs of patients with aortic stenosis" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: analiza danych, krytyczna ocena artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Małgorzatę Pińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Małgorzaty Pińskiej przy opracowaniu koncepcji, przeprowadzeniu ankiety, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków.

Magdalena Frączek-Jucha
.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 28.11.2023, Krynica

Dr hab. n. med. Andrzej Gackowski, prof. UJ

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "The dietary habits and nutrition beliefs of patients with aortic stenosis" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: opracowanie koncepcji, interpretacja danych, krytyczna ocena artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Małgorzatę Pińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Małgorzaty Pińskiej przy opracowaniu koncepcji, przeprowadzeniu ankiety, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków.

.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 8.01.2024, Urdów

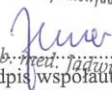
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "The dietary habits and nutrition beliefs of patients with aortic stenosis" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: akceptacja finalnej wersji artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, przeprowadzeniu ankiety, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków.

KIEROWNIK
Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM

prof. dr. hab. n. med. Jadwiga Nessler
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 4.12.2023 Łódź

Dr n. med. Agnieszka Sarnicka

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

Agnieszka Sarnicka
.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 04.12.2023, Kiedź

Dr n. med. Bartosz Sobień

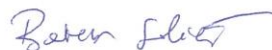
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Małgorzatę Pińską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Małgorzaty Pińskiej przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.



.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 30.11.2023, Kielce

Dr n. med. Katarzyna Stopyra-Pach
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.



.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 30.11.2023

Dr n. med. Beata Róg
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

dr n. med. BEATA RÓG
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
2457581

.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 30.11.2023, Krosno

Dr n. med. Paweł Kruszc

/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.


(podpis współautora)

Miejscowość, dnia Kraków 4/01/24

Dr n. med. Maciej Stąpór

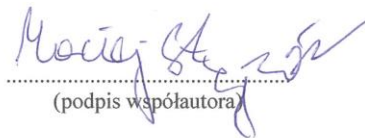
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.


.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 28.11.2023, Kńców

Dr hab. n. med. Andrzej Gackowski, prof. UJ

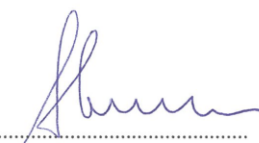
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: opracowanie koncepcji, interpretacja danych, krytyczne uwagi do artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu danych i ich analizie, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.


.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia Kielce, 10.12.2023 r.

Dr n. med. Jacek Myć

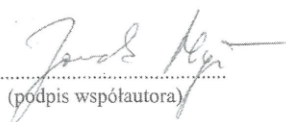
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.


.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 12-12-2023, Kraków

Dr n. med. Agata Krawczyk-Ożóg
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

Agata Krawczyk-Ożóg
.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia Wieliczka, 9.10.2024

Dr n. med. Danuta Sorysz

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: opracowanie koncepcji, zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

Danuta Sorysz
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 15.01.2024 K. Golińska

Dr n. med. Karolina Golińska-Grzybała

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt: „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

K. Golińska-Grzybała
.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 8.01.2024 Krynów

Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler

/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: akceptacja finalnej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

KIEROWNIK
Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM
prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia Kolmar, 18.12.2023 r.

Dr n. med. Magdalena Frączek-Jucha

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie i analiza danych, krytyczne uwagi do artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zebraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.

Magdalena Frączek-Jucha
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia Kielce, 13.12.2023

Dr hab. n. med. Agnieszka Olszanecka, prof. UJ

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**The prognostic significance of atrial fibrillation and left atrium size in patients with aortic stenosis**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu i analizie danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków i tabel.


.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 14.08.2023 r., Kłodzko

Dr n. med. Anna Furman - Niedziejko

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **“Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: krytyczne uwagi do manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków.

14.08.2023 r.

Anna Furman-Niedziejko
.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 9.01.2024, Kralów

Lek. Monika Słaba

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **“Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie danych, udział w tworzeniu manuskryptu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków.

Monika Słaba
lekaż
3752419

.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia.....

Dr n. med. Maciej Stąpór

.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **“Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: opracowanie graficzne rysunków.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków.

dr n. med. MACIEJ STĄPÓR
.....
SPECJALISTA KARDIOLOG
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 28.11.2023, Kol'n

Dr hab. n. med. Andrzej Gackowski, prof. UJ

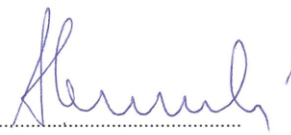
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: krytyczne uwagi do artykułu, opracowanie graficzne rysunków.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków.


.....
(podpis współautora)

Miejscowość, dnia 8.01.2024, Uroś

Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler
.....
/stopień/tytuł, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **“Severe aortic stenosis and intestinal bleeding: Difficult decisions with a positive outcome”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: akceptacja finalnej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez **lek. Małgorzatę Pińską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Małgorzaty Pińskiej** przy opracowaniu koncepcji, zbieraniu danych, tworzeniu manuskryptu oraz opracowaniu graficznym rysunków.

KIEROWNIK
Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM

prof. dr hab. med. Jadwiga Nessler
.....
(podpis współautora)

XIV. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Artykuły naukowe:

1. Czaja M, **Kabat M**, Wasilewski J. Hemorheological Parameters and Fibrinogen in Atherosclerosis. *Journal of Cardiology and Therapy* 2014;1(9): 206-211;
2. Magdalena Frączek-Jucha, Katarzyna Zbierska-Rubinkiewicz, **Małgorzata Kabat** et. al. Low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency - undervalued players in advanced heart failure? A single center pilot study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2019 : Vol. 19, nr 1 art. no. 133;
3. Magdalena Frączek-Jucha, **Małgorzata Kabat**, Barbara Szłósarczyk et. al. Selenium deficiency and the dynamics of changes of thyroid profile in patients with acute myocardial infarction and chronic heart failure. *Kardiologia Polska* 2019 : Vol. 77, nr 7-8, s. 674-682;
4. **Małgorzata Kabat**, Aleksander Siniarski, Grzegorz Grudzień et. al. Aortic dissection after sudden position change. *Kardiologia Polska* 2019 : Vol. 77, nr 2, s. 235;
5. Magdalena Frączek-Jucha, Barbara Szłósarczyk, **Małgorzata Kabat**, et. Al. Low triiodothyronine syndrome and serum selenium status in the course of acute myocardial infarction. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2019 : T. 47, nr 278, s. 45-51.

Sesje plakatowe podczas międzynarodowych konferencji naukowych:

1. M. Frączek-Jucha, **M. Kabat**, K. Plens, J. Nessler, A. Gackowski. TSH, fT3, fT4 and serum selenium in patients with advanced HFrEF and without thyroid dysfunction. Sesja plakatowa podczas XXII Międzynarodowej Konferencji PTK;
2. Kabat Małgorzata, Frączek-Jucha Magdalena, Zbierska-Rubinkiewicz Katarzyna, Rychlak Radosław, Nessler Jadwiga, Gackowski Andrzej. Inflammatory state and the

development of low triiodothyronine syndrome in advanced heart failure. Sesja plakatowa podczas ESC Heart Failure Congress (Athens, 2019).