



REDAKTOR DZIAŁU
 prof. dr hab. n. med.
 Janina Stępińska
 Klinika Wad
 Nabytych Serca
 i Oddział
 Intensywnej Terapii
 Kardiologicznej
 Instytutu Kardiologii
 w Warszawie-Aninie

Kardiologia po Dyplomie
 2010; 9 (3): 78

Przeżytkowa implantacja zastawki aortalnej (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) stanowi ogromny postęp i szansę dla chorych z ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej, nie zakwalifikowanych do klasycznego leczenia chirurgicznego. Poznanie wskazań i ograniczeń metody zmniejszy liczbę nieporozumień wynikających z chęci skierowania chorych na zabieg wykonywany „lepszą” metodą. Każdy chory, który usłyszał o TAVI, woli mieć przeżytkowo implantowaną zastawkę niż poddać się operacji kardiologicznej.

Rolą lekarzy jest wytłumaczenie, którzy chorzy są kandydatami do TAVI, a którzy powinni mieć wszczepioną mechaniczną czy biologiczną zastawkę aortalną ze względu na mniejsze ryzyko i większe korzyści. Wiedza na ten temat jest tym ważniejsza, że w Polsce w 4 ośrodkach (w Katowicach, Krakowie, Warszawie i Zabrze) istnieje możliwość wykonania implantacji zastawki metodą TAVI. Profesor Marian Zembala, ogólnopolski koordynator projektu POL-TAVI przedstawił w ubiegłym roku, na łamach *Kardiologii i Torakochirurgii Polskiej* doniesienie pt. Raport POL-TAVI FIRST z zastosowania przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej typu Edwards-Sapien u pierwszych w Polsce 19 chorych z grupy bardzo dużego ryzyka, z ciężką stenozą aortalną i chorobami obciążającymi rokowanie (*Kardiochir Torakochir Pol* 2009, 6 (3):219-223). Raport będzie uaktualniany, a kolejny będzie na pewno dotyczył również wszczepiania zastawki typu Core Valve.

Artykuł przedstawia wskazania i ograniczenia przeżytkowej implantacji zastawki aortalnej. Warto, żeby znał je każdy lekarz. Kwalifikacja do tej procedury wymaga pracy zespołowej. Pacjent zakwalifikowany do wymiany zastawki aortalnej, u którego ryzyko zabiegu jest duże i który nie został zakwalifikowany do operacji kardiologicznej (często w kilku ośrodkach), rozpatrywany jest jako kandydat do TAVI. Wiadomo, że skala Euro Score zawiązuje nieco ryzyko operacyjne, ale z drugiej strony nie uwzględnia niektórych ważnych parametrów wpływających na ryzyko operacyjne. Przyjęto, że z zabiegu dyskwalifikuje się chorych z Euro Score >20. Ale u osób starszych trzeba brać pod uwagę również inne kryteria: współwystępowanie cukrzycy, osteoporozy, klirens kreatyniny, a także przewidywany przebieg okresu pooperacyjnego.

Wskazania do nieoperacyjnego wszczepienia zastawki aortalnej

Katarzyna Czerwińska

Klinika Wad Serca Instytutu Kardiologii
w Warszawie

Adres do korespondencji:

Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia
Stefana Kardynała Wyszyńskiego
ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (3): 79-82

Zwężenie zastawki aortalnej jest trzecią najczęstszą chorobą układu sercowo-naczyniowego. Stanowi blisko 43% wszystkich wad zastawkowych oraz najczęstszą przyczynę operacji w obrębie zastawek serca w Europie i Ameryce Północnej [1].

Pięcioletnie przeżycie wśród chorych z objawowym, ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej nie przekracza 20%. Średni czas przeżycia wynosi 2-3 lata, a ryzyko nagłego zgonu jest duże: tylko 50% chorych, u których dochodzi do omdleń przeżywa 3 lata, a połowa pacjentów manifestujących zastoinową niewydolność serca przeżywa 2 lata [1,2].

Leczeniem z wyboru, zgodnie z zaleceniami European Society of Cardiology (ESC), jest klasyczna, operacyjna wymiana zastawki aortalnej z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. Śmiertelność okołoperacyjna w tej grupie chorych jest mała i wynosi około 3,5-4,0%, a rokowanie odległe dobre.

Perspektywy w aspekcie korzyści i ryzyka zabiegu operacyjnego dla osób powyżej 70. roku życia z ciasną stenozą zastawki aortalnej nie są już tak zachęcające. Ryzyko zgonu podczas klasycznej kardiologicznej wymiany zastawki aortalnej wśród osób w wieku podeszłym sięga blisko 15% [1]. Ponadto zgodnie z raportem Euro Heart Survey ok. 1/3 pacjentów ≥ 75 roku życia z ciasną, objawową stenozą zastawki aortalnej jest dyskwalifikowana z leczenia operacyjnego najczęściej z powodu znacznej dysfunkcji skurczowej lewej komory, zaawansowanego wieku oraz licznych chorób współistniejących, często dramatycznie zwiększających ryzyko zgonu w okresie okołoperacyjnym [1-3].

W związku z degeneracyjno-miażdżycową etiologią zwężenia zastawki aortalnej oraz starzeniem się populacji, częstość występowania wady najpewniej ulegnie zwiększeniu, podobnie jak liczba chorób współistniejących wśród pacjentów w wieku podeszłym. Przeszkórna im-

plantacja zastawki aortalnej może okazać się w niedalekiej przyszłości jedyną szansą na przedłużenie życia u tych chorych.

Pierwszy zabieg przeszłokórnej implantacji protezy aortalnej (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) przeprowadził zespół doktora Alaina Cribiera 8 lat temu we Francji. W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się stopniowe poszerzanie wskazań i mniejszą restrykcyjność w odniesieniu do kryteriów wykluczenia chorych z ciasną, objawową stenozą zastawki aortalnej kwalifikowanych do TAVI. Jednak stanowiska towarzystw naukowych, zarówno ESC, jak i kardiologicznego European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EATCS) i kardiologów interwencyjnych European Society of Cardiology i European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) są zgodne: TAVI nadal pozostaje alternatywą dla chorych, którzy nie mogą być leczeni metodą klasyczną [4].

Poniżej omówiono pokrótce nadal obowiązujące stanowisko ekspertów ESC i EATCS z 18 i 19 listopada 2007 r. w odniesieniu do wskazań, kryteriów wykluczenia i metod diagnostycznych wykorzystywanych w trakcie kwalifikacji chorych do przeszłokórnej implantacji zastawki aortalnej zarówno metodą przeznaczyniową, jak i przezkoniuszkową [4]. Uwzględniono również ważne informacje i wnioski z doniesień opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat dotyczących obu metod [5-9].

Rodzaje zastawek i metody implantacji

Obecnie stosowane są dwa typy protez zastawkowych: samorozprężalna proteza firmy Core Valve oraz rozprężana za pomocą balonu proteza firmy Edwards Sapien. Obydwa urządzenia otrzymały znak CE jakości i zgodności

z dyrektywami Unii Europejskiej. Jednak zapewne w niedalekiej przyszłości pojawią się nowe modele, o czym donoszono na ostatni kongresie ESC w Barcelonie w 2009 roku, takie jak: Direct Flow, AorTX, Sarda, czy Heart Leaflet, charakteryzujące się możliwością zmiany pozycji oraz odzyskiwania protezy.

Zastawka Edwards Sapien jest rozprężanym za pomocą balonu stentem ze stali nierdzewnej, na którym umocowane są płatki zastawki z osierdzia bawolego. Występuje w dwóch rozmiarach 23 i 26 mm i dotychczas wszczepiana była z dostępu przez tętnicę udową oraz drogą przezkoniuszkową [5,6].

Zastawka Core Valve jest samorozprężalnym steżem z umocowanymi na rusztowaniu płatkami z osierdzia świnińskiego. Występuje w wymiarach 26 mm i 29 mm i implantowana jest z powrotem z dojścia przez lewą tętnicę podobojczykową oraz klasycznie przezkoniuszkowo i przez tętnicę udową [5,7,9].

Procedura kwalifikacji chorych do TAVI wymaga interdyscyplinarnej współpracy specjalistów z zakresu kardiologii interwencyjnej, kardiologii, kardiologii, anestezjologii, radiologii i chirurgii naczyniowej. Konieczne przeprowadzenie jest wielu badań obrazowych i inwazyjnych w celu oceny anatomii układu krążenia i ewentualnych przeciwwskazań do zabiegu. Sam zabieg wymaga również odpowiedniego zaplecza technicznego, przeprowadzany jest w tzw. salach hybrydowych z zapleczem zarówno hemodynamicznym, jak i operacyjnym, gdzie istnieje możliwość nadzoru echokardiograficznego, elektrofizjologicznego i anestezjologicznego przeprowadzanego zabiegu [4,5].

Wskazania do TAVI

Należy pamiętać, iż preferencje pacjenta co do metody leczenia wady aortalnej nie powinny stanowić wskazania do TAVI, ponieważ pomimo że zabieg implantacji przeprowadzono u ponad 3000 osób ta nowatorska metoda leczenia nadal pozostaje w fazie badań doświadczalnych, obserwacje odległe są krótkie, a wyniki klasycznych operacji dobre [4,5].

Obecnie kwalifikacji poddawani są głównie chorzy >70 r.ż., z licznymi chorobami współistniejącymi, u których ryzyko zabiegu operacyjnego wyliczane wg skali Logistic Euroscore wynosi co najmniej 20% lub >10% wg skali STS. Wiek nie stanowi jednak ścisłego kryterium kwalifikującego, natomiast zdecydowanie bardziej wiążące są dodatkowe schorzenia, które mogą zwiększyć śmiertelność okołozabiegową i utrudnić rehabilitację chorych po zabiegu. Niejednokrotnie towarzyszące stany chorobowe (jak zaawansowana marskość wątroby, czy tzw. porcelanowa aorta) nie zwiększają punktacji w skali Euroscore, STS czy Ambler, dlatego bezwzględnie wskazana jest szczegółowa ocena chorób współistniejących oraz wydanie na ich podstawie, przez doświadczony zespół kardiologów, opinii dyskwalifikującej chorego z klasycznego zabiegu operacyjnego zanim rozpoczniemy kwalifikację do TAVI [1,3].

Implantację należy rozważać jedynie u chorych z objawami klinicznymi ciasnej stenozы tzw. małego rzutu, które bezspornie wskazują na istotność wady.

Zasadniczym wymaganym kryterium jest obecność ciasnej stenozы zastawki aortalnej z powierzchnią ujścia aortalnego <0,8 cm², w postaci izolowanej lub dominującej w przypadku wady złożonej. Stopień zaawansowania wady powinien być obligatoryjnie oceniany w badaniu echokardiograficznym przezklatkowym (TTE), ewentualnie należy wykonać próbę dobutaminową u chorych z małą frakcją wyrzutową lewej komory, u których stenozы aortalna nie generuje spodziewanych gradientów przez zastawkowych. W badaniu echokardiograficznym należy zwrócić szczególną uwagę na morfologię zastawki, liczbę płatków, wymiary pierścienia aortalnego, a także średnicę opuszki, aorty wstępującej, szerokość drogi odpływu lewej komory, frakcję wyrzutową oraz nasilenie zwapnień w obrębie zastawki, z preferencyjnym ich symetrycznym rozłożeniem. Podstawowym, kwalifikującym do TAVI parametrem anatomicznym jest średnica pierścienia aortalnego. Obecnie z racji dostępnych protez dopuszczalny jest wymiar 18-27 mm, co przekłada się na odpowiednie wszczepienie urządzenia, zmniejszenie ryzyka przemieszczenia protezy, przecieku okołozastawkowego czy uszkodzenia ściany aorty.

W celu dokładniejszej oceny, szczególnie w przypadku granicznych wartości uzyskiwanych w TTE należy wykonać przezprzełykowe badanie echokardiograficzne (TEE). Średnica opuszki aorty nie powinna przekraczać 4,5 cm szczególnie w odniesieniu do samorozprężanej protezy, natomiast droga odpływu lewej komory nie powinna być zawężana poniżej 22 mm.

Chętniej kwalifikowani są chorzy z dobrą funkcją komory, jednak chorzy z frakcją wyrzutową ≥20% również są akceptowani.

Nie bez znaczenia jest również współistnienie niedomykalności zastawki mitralnej – umiarkowany stopień wady jest dopuszczalny w dalszej kwalifikacji.

Bardzo obiecującym wydaje się być wskazanie zgodne z zaleceniami ESC dopuszczające wszczepienia przezskórne protez u chorych z dysfunkcją wszczepionej uprzednio bioprotezy aortalnej [4].

Kwalifikacja

Jak wspomniano powyżej kwalifikacja chorych odbywa się przy współpracy wielospecjalistycznego zespołu kwalifikującego, po wykonaniu wielu badań obrazowych i inwazyjnych. Po potwierdzeniu istotności wady za pomocą echokardiografii przezklatkowej i przezprzełykowej, konieczna jest ocena naczyń wieńcowych za pomocą koronarografii, lub w razie przeciwwskazań do klasycznej angiografii – za pomocą angio-TK. Istotne zwężenia, kwalifikujące chorego do PTCA powinny być zaopatrzone na 30 dni przed planowanym TAVI za pomocą stentów niepowlekanych [4,5].

W celu podjęcia decyzji odnośnie do drogi implantacji protezy zastawkowej konieczna jest ocena aorty na ca-

łym jej przebiegu, tętnic biodrowych oraz udowych preferencyjnie za pomocą angio-TK, lub w razie przeciwwskazań do podania kontrastu za pomocą MR.

Zastawka może być wszczepiona przez tętnicę udową, jeśli szerokość tętnic udowych i biodrowych w badaniu obrazowym jest nie mniejsza niż 6-9 mm zależnie od zastawki, która ma być użyta. Decyzja zależy nie tylko od średnicy naczyń: tętniakowate poszerzenie aorty z obecnością skrzeplin przyściennych, kręty przebieg naczyń, czy obecność porcelanowej aorty, uniemożliwiają dostęp przez tętnicę udową. W takiej sytuacji rozważa się implantację przekoniuszkową lub z dojścia przez lewą tętnicę podobojczykową.

Angio-TK dostarcza również informacji na temat morfologii samej zastawki, kształtu pierścienia aortalnego, lokalizacji zwąpień oraz odległości ujścia naczyń wieńcowych zastawki, co odgrywa niezwykle istotną rolę w ocenie ryzyka okluzji tętnic wieńcowych i dokonania zawału mięśnia sercowego w okresie okołozabiegowym [4,5].

Dalsza diagnostyka obejmuje ocenę pozostałych narządów i układów w celu poszukiwania chorób współistniejących, oceny stopnia ich zaawansowania i ewentualnych przeciwwskazań do zabiegów inwazyjnych. Zaleca się obligatoryjne wykonanie USG tętnic szyjnych metodą doplera w celu oceny obecności istotnych zwężeń, które mogłyby stanowić przeciwwskazanie do znieczulenia ogólnoustrojowego oraz stwarzać ryzyko hipotonii i poważnego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego podczas samej implantacji protezy przeprowadzanej w trakcie szybkiej stymulacji komór. Podobnie jak podczas kwalifikacji chorych do klasycznej operacji kardiologicznej konieczna jest ocena wydolności oddechowej za pomocą spirometrii z ewentualną oceną stopnia obturacji czy restrykcji dróg oddechowych. Na podstawie doświadczeń własnego ośrodka wskazane wydaje się również wykonanie kontrolnego badania gastrokopowego w celu oceny obecności potencjalnych źródeł krwawień podczas przedłużającego się zabiegu. Ponadto, jeśli badania laboratoryjne budzą podejrzenie patologii w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, słusznym wydaje się wykonanie kontrolnej kolonoskopii. Istotna jest również ocena funkcji układu moczowego za pomocą badania ultrasonograficznego jamy brzusznej lub monitorowania stężenia kreatyniny oraz klirensu kreatyniny, ponieważ niewydolność nerek jest obecnie jedynym udowodnionym niezależnym czynnikiem niekorzystnie wpływającym na rokowanie po TAVI [8].

Przeciwwskazania

Przeszkórna implantacja protezy aortalnej nie powinna być zalecana u chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie zabiegowe, ani u chorych, których spodziewana długość życia nie przekracza roku [4,5].

Ograniczenia i przeciwwskazania zależą od planowanej drogi implantacji oraz typu protezy zastawkowej. Zastawka Edwards Sapien wszczepiana jest przy mniejszych

wymiarach pierścienia natywnej zastawki, natomiast dyskwalifikująca jest średnica pierścienia <18 mm oraz >25 mm, dla Core Valve <20 mm oraz >27 mm. Ponadto implantacja samorozprężalnej protezy jest przeciwwskazana przy poszerzeniu opuszki aorty >45 mm. Obecnie przezskórna implantacja zastawki aortalnej rozważa się jedynie w przypadku nabytej stenozы aortalnej, wada wrodzona z jedno- lub dwupłatkową zastawką aortalną jest przeciwwskazaniem w związku z możliwością uszkodzenia ściany aorty, nieprawidłowej fiksacji zastawki, czy pojawienia się przecieku okołozastawkowego. Z tych samych powodów obecność znacząco niesymetrycznych ognisk wapnienia w zastawce może wykluczyć chorego z dalszej kwalifikacji. W geometrii i funkcji lewej komory najważniejsze jest ewentualne zawężanie drogi odpływu lewej komory przez przerośnięty mięsień <22 mm, czy znaczne upośledzenie frakcji wyrzutowej lewej komory <20%, współistniejąca duża niedomykalność zastawki mitralnej, czy obecność skrzepliny w świetle lewej komory [4].

Dodatkowe obostrzenia dotyczą implantacji z dostępu przez tętnicę udową. Podstawowym kryterium wykluczającym jest średnica tętnic udowych i biodrowych <6-9 mm. Podczas implantacji zastawki rozprężanej balonem wykorzystuje się koszulki naczyniowe o większej średnicy (22 F, 24 F), natomiast dla Core Valve – 18 F. Często przyczyną dyskwalifikacji z zabiegu wykorzystującego dojście przez tętnicę udową jest kręty przebieg naczyń, uniemożliwiający wprowadzenie sztywnego przewodnika naczyniowego. Znacznie nasilone zmiany miażdżycowe z inkrustacją wapniem, czyli tzw. porcelanowa aorta zwiększają ryzyko uszkodzenia ściany naczyń i zatorowości obwodowej, podobnie jak tętniakowate poszerzona aorta brzuszna ze skrzeplinami przyściennymi. Koarktacja aorty, czy przeprowadzone w przeszłości pomostowanie aortalno-udowe pozostawia jedynie możliwość implantacji drogą przekoniuszkową lub z dojścia przez tętnicę podobojczykową [4,7,9].

Implantacja przekoniuszkowa wydaje się pozostawać alternatywą w przypadku istnienia przeciwwskazań związanych z chorobą naczyń obwodowych. Jednak ta droga dojścia wymaga bezpośredniego chirurgicznego odsłonięcia koniuszka serca, wydłuża czas zabiegu, zwiększa ryzyko powikłań, a przez to wpływa niekorzystnie na rokowanie. Posiada również techniczne ograniczenia, takie jak: znaczący przerost przegrody międzykomorowej, czy znaczne kątowe zagięcie drogi odpływu lewej komory w stosunku do opuszki aorty [6,9]. Przeciwwskazaniami do metody przekoniuszkowej są m.in. wcześniejsze zabiegi chirurgiczne na lewej komorze z wytworzeniem okienka i użyciem łąty, zwąpień osierdzia oraz trudności w uwidocznieniu koniuszka serca związane ze znacznym zniekształceniem klatki piersiowej, czy innymi chorobami mięśni i żeber. Ponadto zaawansowana niewydolność oddechowa w przebiegu POChP w IV stadium choroby, która w połączeniu z naruszeniem mięszu płucnego podczas zabiegu znacznie upośledza skuteczną własną wentylację oraz zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia płuc.

Wśród pacjentów z nieprawidłowościami w obrębie naczyń obwodowych dojsie przez tętnicę podobojczykową może być preferowane, z racji mniejszej inwazyjności i łatwiejszego dostępu do zastawki aortalnej z ominięciem zmienionych chorobowo naczyń obwodowych. Ponadto umożliwi szybsze uruchamianie pacjenta, a w niedalekiej przyszłości może wymagać jedynie miejscowego znieczulenia i łagodnej sedacji, co skróci czas zabiegu [9].

Nie należy zapomnieć o wielu innych przeciwwskazaniach. Współistniejąca choroba niedokrwienna serca u pacjentów w wieku podeszłym z ciasną stenozą zastawki aortalnej jest przeciwwskazaniem do TAVI, jeśli jej zaawansowanie kwalifikuje chorego do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego. Dodatkowo, nie wykonuje się zabiegu implantacji w czasie krótszym niż miesiąc od hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub objawów sugerujących niestabilność dławicy piersiowej.

Aktywne infekcyjne zapalenie wsierdzia, podobnie jak niedawno przeżyta zatorowość płucna, lub stan po świerzym incydencie naczyniowo-mózgowym, zaburzenia układu krzepnięcia stanowią przeciwwskazania w związku z niestabilnością stanu chorego [4].

Od 1985 roku, czyli kiedy to Alain Cribier przeprowadził pierwszy zabieg walwuloplastyki balonowej zwężonej zastawki aortalnej obserwujemy prężny rozwój tej alternatywnej metody leczenia wad zastawkowych serca. Pierwsze doniesienia z długoterminowych obserwacji są obiecujące. Jak dotąd nie stwierdza się dysfunkcji protez, czy późnych powikłań bezpośrednio związanych z wszczepionym urządzeniem. Jednak zaledwie czteroletnia obserwacja, czy 8-letnie doświadczenie w samej implantacji chłodzą zapały entuzjastów.

TAVI, choć jest obiecującą i szybko rozwijającą się metodą, nie jest zalecana u wszystkich chorych zdyskwalifikowanych z klasycznego zabiegu kardiologicznego. Kwalifikacja każdego pacjenta wymaga szczegółowej oceny zarówno anatomicznej układu krążenia, jak i ogólnego stanu klinicznego. Obecnie przezskórna implantacja zastawki aortalnej, pozostaje alternatywą dla wybranej grupy chorych, spełniających restrykcyjne wymagania.

Patrząc w przyszłość z nadzieją, poszerzenie wskazań i ograniczenie przeciwwskazań do tej metody leczenia w miarę nabywanego doświadczenia i powstawania nowych typów protez, wydaje być tylko kwestią czasu.

Piśmiennictwo

1. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al.: ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007, 28: 230-68.
2. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al.: Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008, 29: 1463-1470.
3. Wilczek K, Chodór P, Zembala M, et al.: Transcatheter aortic valve implantation – time to start in Poland. *Kardiologia Pol* 2008, 66: 1148-1151.
4. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al.: Transcatheter Aortic Valve Implantation Impact on Clinical and Valve-Related Outcomes. *Circulation* 2009, 119: 3009-3016.
5. Fraccaro Ch, Napodano M, Tarantini G, et al.: Expanding the Eligibility for Transcatheter Aortic Valve Implantation The Trans-Subclavian Retrograde Approach Using the III Generation CoreValve Revalving System. *J Am Coll Cardiol Interv* 2009, 2: 828-33.
6. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, et al.: United States Feasibility Study of Transcatheter Insertion of a Stented Aortic Valve by the Left Ventricular Apex. *Ann Thorac Surg* 2008, 86: 46-55.
7. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, et al.: Progress and Current Status of Percutaneous Aortic Valve Replacement: Results of Three Devices Generations of the CoreValve Revalving System. *Circ Cardiovasc Intervent* 2008, 1: 167-175.
8. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al.: A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003, 24: 1231-1243.
9. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC: Clinical profile and natural history of 453 non surgically management patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006, 82: 2111-2115.