

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТРОГО ВАЗОРЕАКТИВНОГО ТЕСТА КАК КРИТЕРИЯ ОПЕРАбельНОСТИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Маллен А.¹, Бутрос Г.², Абзалиев К.³

Цель. Ретроспективный анализ эффективности острого вазореактивного теста (ОВРТ) как критерия операбельности у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови, осложненным легочной артериальной гипертензией (АЛАГ-ВПС) по опыту одного центра.

Материал и методы. Ретроспективный анализ данных протоколов катетеризации правых отделов сердца и эхокардиографических исследований из 29 историй болезни пациентов с АЛАГ-ВПС в период с 2012 по 2016 гг.

Результат ОВРТ интерпретировался по модифицированному критерию Barst (снижение индекса легочного сосудистого сопротивления (иЛСС) и отношения иЛСС к индексу системного сосудистого сопротивления (иССС) более 20%, и конечным показателем иЛСС <6 Ед. Вуда/м² при ЛСС/ССС <0,3).

В соответствии с результатами ОВРТ, пациенты разделены на две основные группы: Группа 1 — дети с положительным ответом, Группа 2 — дети с отрицательным ответом.

После коррекции врожденного порока сердца в обеих группах, дальнейшая оценка состояния сердечно-сосудистой системы производилась на основе эхокардиографического обследования через неделю и через 1 месяц. Метрические данные эхокардиографического обследования были индексированы. Для дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), индексация размера осуществлялась по отношению к диаметру корня аорты, измерение которого производилось с парастеральной позиции по длинной оси. Систолическое давление в правом желудочке определялось по скорости трикуспидальной регургитации, зафиксированной с апикальной четырехкамерной позиции. Средние величины со стандартным отклонением и значение р рассчитаны в статистическом программном обеспечении R studio 2017, версия 1.0.153.

Результаты. Среди 29 пациентов, соотношение девочек к мальчикам составило 4,8:1. Средний возраст 6,0±4,9 лет. Данные для группы 1: медиана иДМЖП 1,4 с размером дополнительного шунтирования 9,93±9,39 мм, базовое систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) 57,96±20,16 мм рт.ст., через месяц после операции 38,96±14,16 мм рт.ст. Осложнения зарегистрированы не были.

Во второй группе медиана иДМЖП 0,4 с дополнительным шунтированием 3,3±0 мм. Базовое СДПЖ 66,05±17,27 мм рт.ст., со снижением через месяц после транскатетерного закрытия до 57,4±17,35 мм рт.ст.

В раннем послеоперационном периоде у двух пациентов из Группы 2 развился легочный криз, купированный ингаляционным илопростом.

Заключение. Острый вазореактивный тест является эффективным критерием оценки операбельности врожденного лево-правого шунтирования

крови, осложненного легочной артериальной гипертензией в детской практике.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):41–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-41-46>

Ключевые слова: острый вазореактивный тест, врожденный лево-правый шунт, операбельность.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; ²Университет Кент, Кантербери, Великобритания; ³Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования, Алматы, Казахстан.

Маллен А.* — детский кардиолог, докторант, ORCID: 0000-0003-0354-3249, Бутрос Г. — MB, ChB, PhD, FESC, FRSA, профессор кардиопульмональных наук, почетный профессор Медицины Имперского колледжа (Лондон), почетный президент Pulmonary Vascular Research Institute, ORCID: 0000-0002-6640-6332, Абзалиев К. — д. м. н., профессор, MBA, член-корр. РАЕ, зав. кафедрой кардиохирургии с курсом ангио- и рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0003-2452-854X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

aigerimmullen@gmail.com

BMI — body mass index (индекс массы тела), BSA — body surface area (площадь поверхности тела), АЛАГ-ВПС — ассоциированная легочная артериальная гипертензия при врожденных пороках сердца, ВПС — врожденный порок сердца, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЛА — легочная артерия, ОВРТ — острый вазореактивный тест, ОАП — открытый артериальный проток, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, ТКЗ — транскатетерное закрытие.

Рукопись получена 20.02.2018

Рецензия получена 06.03.2018

Принята к публикации 12.04.2018

RETROSPECTIVE EFFICACY ANALYSIS OF ACUTE VASOREACTIVE TEST AS A CRITERIA FOR SURGERY IN CHILDREN WITH INBORN LEFT-TO-RIGHT BLOOD SHUNTING AND PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Mullen A.¹, Butrous G.², Abzaliev K.³

Aim. Retrospective analysis of efficacy of the acute vasoreactive test (AVRT) as a criteria for operability of children with inborn left-to-right blood shunting complicated by pulmonary arterial hypertension (IRLBS-PAH), by an experience of one center.

Material and methods. Retrospective analysis of the data of right heart chambers catheterization and echocardiographic study from 29 case histories of BS-PAH patients during 2012-2016.

Results of AVRT are interpreted by modified Barst criteria (decline of pulmonary vascular resistance index, PVRI, and relation of PVRI to the index of systemic vascular resistance, SVR more than 20%, and the and PVRI <6 Wood units/m² in PVR/SVR <0,3). In accordance with the results of AVRT, patients were selected to two main groups: group 1 — children with positive response, group 2 — children with negative response.

After correction of the inborn defect in both groups, following assessment of cardiovascular system condition was done by echocardiographical study in one week and one month. Metrics of echocardiography data was indexed. For the defect of interventricular septum (DIVS), indexation of the size was done via the relation to aortic root diameter, that was measured in parasternal position, longitudinal axis. Systolic pressure in the right ventricle was measured by the velocity of tricuspid regurgitation, measured in apical four-chamber position.

Mean values with the standard deviation and p-values were calculated in R studio 2017 software, v.1.0.153.

Results. Among 29 patients, girls to boys relation was 4,8:1. Mean age 6,0±4,9 y.o. For group 1: median of DIVS 1,4 with the value of additional shunting 9,93±9,39 mm,

baseline systolic pressure in the right ventricle (SPRV) $57,96 \pm 20,16$ mmHg, in one month after surgery $38,96 \pm 14,16$ mmHg. No complications registered.

In the second group, median DIVS $0,4$ with additional shunting $3,3 \pm 0$ mm. Baseline SPRV $66,05 \pm 17,27$ mmHg, with the decline in one month after transcatheter closure to $57,4 \pm 17,35$ mmHg.

During the early post-surgery period, in 2 patients of group 2 there was pulmonary crisis, treated with inhalatory iloprost.

Conclusion. Acute vasoreactive test is effective criteria of operability assessment of inborn left-to-right blood shunting, complicated by pulmonary arterial hypertension, in pediatrics.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):41–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-41-46>

Key words: acute vasoreactive test, inborn left-to-right shunting, operability.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Kazakhskiy National Medical University n.a. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan;

²University of Kent, Canterbury, United Kingdom; ³Kazakhskiy Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan.

Mullen A. ORCID: 0000-0003-0354-3249, Butrous G. ORCID: 0000-0002-6640-6332, Abzaliev K. ORCID: 0000-0003-2452-854X.

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) с острым вазореактивным тестом (ОВРТ) при легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным пороком сердца, проводится для подтверждения диагноза и оценки операбельности [1]. При проведении данной процедуры в экспертных центрах показатели осложнений (1,1%) и летальности (0,055%) являются очень низкими [1]. ОВРТ — инвазивный функциональный тест с селективным вазодилататором, позволяющий определить резервный потенциал легочного сосудистого русла. Анализ опыта отдельных клиник позволяет расценивать результаты вазореактивного теста как критерий обратимости нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения после коррекции врожденного порока сердца (ВПС) с системно-легочным шунтированием [2]. Критерии Rich, Sitbon и модифицированный критерий Varst — наиболее широко известны для практического применения [3-5]. Последний адаптирован для оценки операбельности детей с врожденным лево-правым шунтированием крови (дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), атриовентрикулярный канал (АВК), открытый артериальный проток (ОАП), тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ), двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка без стеноза легочной артерии (ДОС от ПЖ).

В Научном центре педиатрии и детской хирургии Министерства Здравоохранения Республики Казахстан (НЦП и ДХ МЗ РК) с 2011г функционирует отделение кардиохирургии и интервенционной кардиологии, оказывающее высококвалифицированную медицинскую помощь детям с врожденными пороками сердца. В соответствии с международными требованиями к экспертным центрам по легочной гипертензии, детям с подозрением на АЛАГ-ВПС в обязательном порядке проводится катетеризация правых отделов сердца. При проведении ОВРТ в НЦП и ДХ МЗ РК применялся ингаляционный илопрост. Согласно исследованиям, данный подход позволяет прогнозировать успешность коррекции лево-правого шунтирования при позитивном ответе на ОВРТ [6]. К насто-

ящему времени, накопленный опыт является базой для ретроспективного анализа и интерпретации ОВРТ в комплексе с результатами радикальной коррекции ВПС. Данное исследование проводилось в рамках докторской диссертационной работы.

Цель исследования: провести ретроспективный анализ эффективности положительного вазореактивного теста как критерия операбельности врожденного лево-правого шунтирования крови, осложненного легочной артериальной гипертензией у детей.

Материал и методы

В исследование были включены 29 пациентов НЦП и ДХ МЗ РК с врожденными интра- и экстракардиальными системно-легочными шунтами, осложненными легочной артериальной гипертензией в период с 2012 по 2016гг.

Критериями включения в исследование были определены: наличие системно-легочного шунта, осложненного легочной артериальной гипертензией, установленного по результатам эхокардиографического обследования и подтвержденного результатами катетеризации правых отделов сердца; возраст детей от 6 месяцев до 16 лет, обоих полов; наличие данных динамического наблюдения в течение месяца после проведения радикальной коррекции ВПС; наличие информированного согласия родителей/опекунов на проведение процедуры. Критериями исключения служили: возраст пациентов до 6 месяцев и старше 16 лет; наличие стеноза/обструкции выходного тракта правого желудочка или легочной артерии; отсутствие последовательного динамического наблюдения; отсутствие данных или дефекты заполнения протокола катетеризации правых отделов сердца с острым вазореактивным тестом.

Все пациенты прошли первичное эхокардиографическое исследование на экспертном аппарате Toshiba Artida с проведением полного трансторакального педиатрического эхокардиографического протокола. Исследование проводилось в В- и М-режимах с расчетом метрических и функциональных показателей структур сердца. Применялись стандартные позиции для визуализации: субкостальная, парастер-

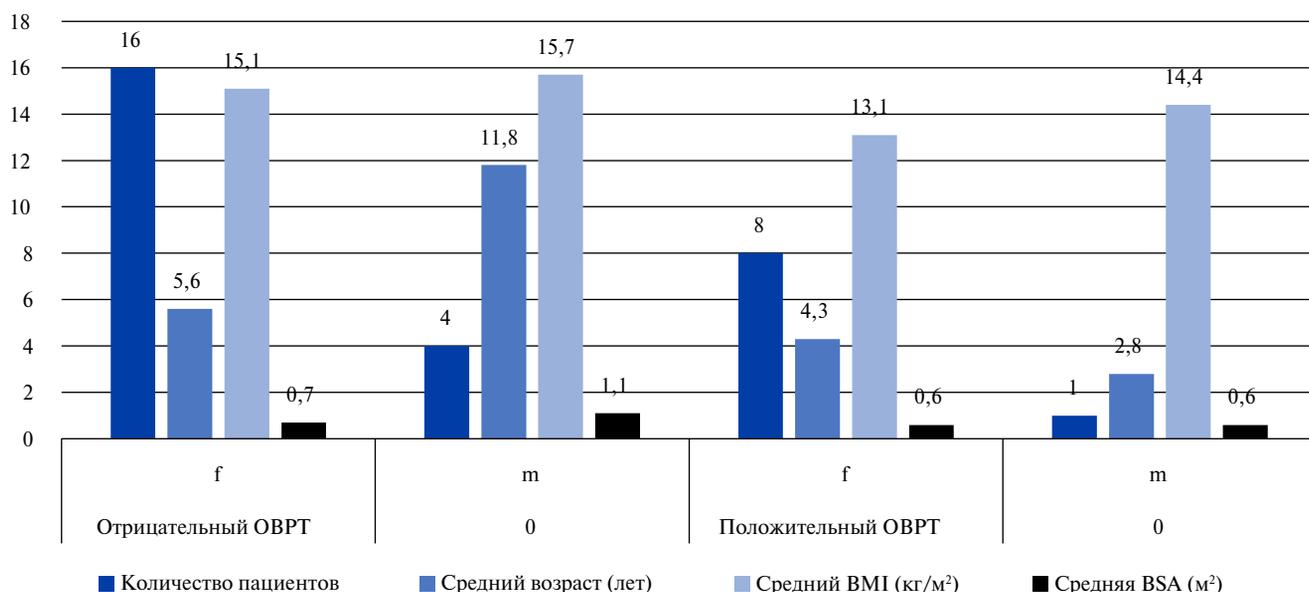


Рис. 1. Демографический состав исследуемых групп с антропометрическими данными.

Сокращения: ОБРТ — острый вазореактивный тест, BMI — body mass index, BSA — body surface area.

нальная по длинной оси (PLAX), парастернальная по короткой оси (PSAX), апикальная четырехкамерная (A4C), апикальная пятикамерная (A5C) и супрастернальная. Гемодинамическая оценка проводилась в спектральном импульсно-волновом и непрерывно-волновом режиме Доплера, а также режиме цветного Доплера. Указанная последовательность позволяла проводить сегментарный анализ анатомии врожденного порока сердца с оценкой гемодинамических показателей.

В связи с выраженной вариабельностью параметров в разных возрастных группах, абсолютные показатели были индексированы к площади поверхности тела. Для оценки размеров магистральных сосудов применялся расчет z score [7]. Для удобства проведения сравнения размеров лево-правого шунтирования при дефекте межжелудочковой перегородки, мы рассчитали отношение максимального диаметра дефекта к диаметру корня аорты пациента, зарегистрированного с PLAX. Соотношение до 0,5 интерпретировалось как малый дефект; 0,5-0,7 средний; и >0,7 большой дефект.

Катетеризация правых отделов сердца проводилась на биплановой ангиографической установке Siemens Artis Zee. При планировании транскатетерного закрытия дефектов межжелудочковой/межпредсердной перегородок, во время процедуры также проводился трансторакальный эхокардиографический контроль. Для катетеризации сердца и магистральных сосудов, при измерении давления с регистрацией показателей легочного сосудистого сопротивления и расчета индексированных показателей применялись катетеры Swan-Ganz. В протокол был включен ОБРТ с применением ингаляционного илопроста

(2 мкг/кг ингаляционно через компрессорный небулайзер Omron CompAir NE-C28 в течение 3-5 минут). Положительный результат оценивался по модифицированному критерию Varst для интерпретации ОБРТ у пациентов с системно-легочным шунтированием при $Q_p/Q_s \geq 1,5$: снижение индекса легочного сосудистого сопротивления (иЛСС) и индексированного отношения ЛСС к системному сосудистому сопротивлению (иССС) более 20%, и конечным показателем иЛСС <6 Ед. Вуда/м² при ЛСС/ССС <0,3. Перемена направления сброса у пациентов с перекрестным или право-левым шунтированием крови на лево-правый также расценивалась как положительный критерий операбельности пациента.

По результатам ответа на острый вазореактивный тест пациенты разделены на две основные группы: Группа 1 — дети с положительным ответом на ОБРТ; Группа 2 — дети с отрицательным ответом на ОБРТ.

Обработка и расчет средних величин со стандартным отклонением и расчетом значения p проводилась в статистическом программном обеспечении R studio 2017, версия 1.0.153. Переменные являются количественными и непрерывными. При определении нормальности распределения отдельные переменные незначимо отклонялись влево, другие вправо. При дополнительной проверке анализируемых переменных был рассчитан критерий Shapiro-Wilk для малого количества наблюдений. По результатам анализа было определено, что переменные подчиняются закону нормального распределения. С целью исключения ложных результатов, для определения статистической значимости различий повторных измерений (СДПЖ до- и после операции), с учетом малого количества наблюдений, мы

Таблица 1

Сравнительная характеристика Группы 1 (положительный ОВРТ) и Группы 2 (отрицательный ОВРТ)

ОВРТ и вид вмешательства	№	ИДМЖП	КШ, мм	ОАП, мм	ДМПП, мм	СЛАД, мм рт.ст.	Всего к/д	ОРИТ к/д	
Отрицательный тест	Рентгенэндоваскулярная окклюзия шунта	1	1,3			42,0	9	1	
		2	1,1			131,0	11		
		3	0,9			54,5	13	4	
		4				10	55,0	10	
		5	0,8	3,3			65,0	7	
		6					64,5	8	
		7	1,1				82,5	13	
		8	0,9				77,5	15	
		9					111,5	16	
		10	0,4				76,0	15	
		11			6		126,5	9	
		12					61,5	6	
		13	0,4				41,5	11	
		14					41,5	16	10
		15					71,5	5	
		16	1,7				49,5	13	
		17	0,5				128,5	9	
		18	1,2				113,0	9	
	Операция	1	0,9			48,0	8		
		2	0,0			50,0	9		
Положительный тест	Операция	1	0,9			27,5	21	4	
		2	0,0		20	27,0	16	1	
		3	1,3			37,0	14	3	
		4		5,7			39,5	19	2
		5	1,6	5			49,0	35	14
		6	1,3	5			53,0	23	1
		7	1,4				75,0	36	6
	РЭО	1	2,3				50,0	8	
		2	2,4	24			37,0	13	

Сокращения: Б/о — без операции, КШ — комбинированный шунт, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ИДМЖП — индекс ДМЖП (отношение максимального диаметра ДМЖП к диаметру корня аорты), ОАП — открытый артериальный проток, ОВРТ — острый вазореактивный тест, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СЛАД — среднее легочное артериальное давление, РЭО — рентгенэндоваскулярная окклюзия.

применили тест Вилкоксона. Данный непараметрический тест не требует нормального распределения как обязательного условия.

Результаты

Демографические данные. При анализе полученных данных, было установлено, что при общем количестве 29 пациентов, девочек оказалось 24 (82,8%), а мальчиков 5 (17,2%). Средний возраст составил $6,0 \pm 4,9$ лет. Средний ВМІ $14,6 \pm 2,2$ кг/м², BSA $0,7 \pm 0,4$ м² (рис. 1). В Группе с отрицательным ответом на вазореактивный тест средний возраст оказался достоверно больше, в сравнении с Группой положительного ответа ($p=0,005$).

Данные инструментального исследования. В Группе 1 ($n=9$) были проведены 7 хирургических коррекций врожденного системно-легочного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и 2 транскатетерных закрытия ДМЖП. В Группе 2 ($n=20$)

было проведено 18 транскатетерных интервенций и 2 детям оперативное вмешательство проведено не было. Летальных исходов зарегистрировано не было. Из осложнений, во второй Группе в 2 случаях развился легочный гипертензионный криз, купированный ингаляцией илопроста (2 мкг/кг в течение 5 минут) без перевода в реанимационное отделение.

При сличении размеров лево-правого шунтирования, в том числе ДМЖП, между двумя группами (табл. 1), оказалось, что в Группе 2 медиана индекса ДМЖП была 0,4 против 1,4 для Группы 1 ($p=0,01$). Корреляционный анализ продемонстрировал среднюю степень прямой зависимости ответа на вазореактивный тест от величины индекса ДМЖП. При этом, дополнительные шунты при ДМЖП, в Группе с отрицательным ответом на ОВРТ также отличались малым размером. Так, для Группы 1, размер дополнительного шунтирования (ДМПП или ОАП) составил

9,93±9,39 мм, тогда как во второй Группе 3,3±0 мм. В Группе 2 оказались все пациенты с изолированным ОАП. Размер изолированного ДМПП среди пациентов с отрицательным ОВРТ в среднем составил 10 мм, тогда как в первой Группе ДМПП оказался в среднем 20 мм.

Базовое СДПЖ в первой Группе ожидаемо оказалось ниже, чем во второй (57,96±20,16 мм рт.ст. и 66,05±17,27 мм рт.ст., соответственно, $p=0,03$). Группа 1 продемонстрировала выраженный эффект после коррекции врожденного системно-легочного шунтирования (рис. 2), со снижением систолического давления в правом желудочке через месяц после операции с 57,96±20,16 мм рт.ст. до 38,96±14,16 мм рт.ст. ($p=0,01$). Для сравнения, в группе 2, СДПЖ после коррекции ВПС снизилось с 66,05±17,27 мм рт.ст. до 57,4±17,35 мм рт.ст. ($p=0,02$).

Длительность пребывания в стационаре, как и в отделении реанимации и интенсивной терапии, в Группе 1 оказалась больше (20,56±9,58 койко-дней), относительно Группы 2 (10,6±3,3 койко-дней) ($p=0,01$).

Обсуждение

Современное состояние кардиохирургии и детской кардиологии позволяет проводить коррекцию практически всех ВПС. Однако, учитывая обширность территории Казахстана, отсутствие единой электронной базы динамического наблюдения пациентов, на сегодняшний день, до 30% пациентов выявляются в поздних сроках, при манифестации АЛАГ-ВПС и возникновении сомнений в операбельности ребенка.

Демографические данные нашего исследования демонстрируют выраженное превалирование женского пола (соотношение 4,8 к 1). Данный факт согласован с данными международных регистров АЛАГ-ВПС [8].

По данным международных исследований, среди препаратов, рекомендованных к применению для проведения ОВРТ числятся монооксид азота, илопрост и аденозин. В Казахстане зарегистрированы ингаляционный монооксид азота и илопрост. Однако в НЦП и ДХ МЗ РК, в указанный период исследования, ингаляционный монооксид азота не применялся. Среди исследований, подтвердивших эффективность и безопасность илопроста как селективного вазодилататора, в том числе при ВПС, наиболее известными являются AIR, AIR-2, STEP [2, 9, 10].

По результатам проведенного анализа, положительный ОВРТ демонстрирует достоверную эффективность в качестве критерия операбельности ($p<0,05$). В Группе с положительным ответом на ОВРТ отмечается значимое снижение систолического давления в правом желудочке после оперативной/транскатетерной коррекции врожденного порока сердца с лево-правым шунтированием. Тогда как в Группе 2, через месяц после коррекции системно-легочного

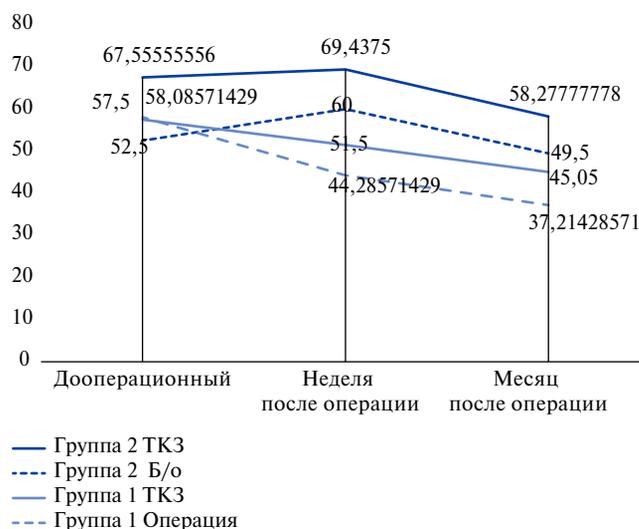


Рис. 2. Динамика систолического давления в правом желудочке по результатам эхокардиографической оценки трикуспидальной регургитации.

Сокращения: Б/о — без операции, ТКЗ — транскатетерное закрытие.

шунтирования, снижение СДПЖ оказалось не столь выраженным. Отсутствие осложнений, связанных с АЛАГ-ВПС после коррекции порока, в Группе 1 может свидетельствовать об адекватности дооперационной оценки функционального состояния легочного сосудистого русла. Применение ингаляционного илопроста для купирования легочного криза (Группа 2) в раннем послеоперационном периоде в нашей практике оказалось высокоэффективной мерой, что также подтверждается данными литературы [10-14].

Интересным оказалось наблюдение положительной корреляции размера лево-правого шунтирования с ответом на ОВРТ. Чем больше был объем шунтирования, тем больше была вероятность положительного ответа на ОВРТ. Данный факт может объясняться развитием высокого комплайенса легочной артерии в период эмбриогенеза при массивной объемной перегрузке из-за больших размеров перегородочных дефектов. Постнатальное постепенное развитие гиперволемии при средних и малых размерах дефекта обуславливает запуск ремоделирования легочной сосудистой стенки: развитие гипертрофического, а потом и пролиферативного процесса, ответственных за высокое легочное сосудистое сопротивление.

Длительность пребывания в стационаре в первой Группе объяснялась проведением оперативного вмешательства, которое требовало восстановительного режима, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии. Во второй Группе проводилось только транскатетерное закрытие дефектов, с отсутствием показаний к длительному пребыванию в стационаре.

Ограничения исследования

Проводимое исследование характеризуется несколькими ограничениями. Так как исследование проводилось ретроспективно по историям болезней, отсутствовала возможность сбора дополнительных данных по клиническим проявлениям и функциональному классу пациентов. Отсутствие единой электронной базы пациентов послужило причиной исключения ряда пациентов по причине недоступности данных последовательного динамического эхокардиографического наблюдения через месяц после операции. Ограниченное количество наблюдений обусловлено рамками исследования опыта одного центра и орфанностью изучаемой патологии. В связи с отсутствием в НЦП и ДХ МЗ РК альтернативных вазодилататоров (монооксида азота или аденозина), для ОВРТ применялся только ингаляционный илопрост.

Заключение

Острый вазореактивный тест является эффективным критерием в детской практике для оценки опе-

рабельности врожденного лево-правого шунтирования крови, осложненного легочной артериальной гипертензией. Модифицированный критерий Barst для интерпретации “положительного” ответа на ОВРТ позволяет прогнозировать течение легочной артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде у детей с ВПС с системно-легочным шунтированием. Ингаляционный илопрост по результатам нашего ретроспективного анализа подтвердил свою эффективность как краткосрочная экстренная мера при развитии легочного криза в раннем послеоперационном периоде. Для оценки прогностической ценности ОВРТ в отдаленном послеоперационном периоде планируется дальнейшее наблюдение пациентов с ассоциированной легочной артериальной гипертензией с врожденным лево-правым шунтированием крови.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2015;ehv317. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart Br. Card. Soc.* 2016;102.2:ii23-29. doi:10.1136/heartjnl-2014-307340.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005 Jun;111:23:1105-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
- Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension: diagnosis and evidence-based treatment. Chichester, England; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2008. ISBN 978-0-470-05972-2.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1987;107.2:216-23.
- Gu H, Li Q, Zhang Ch, et al. Inhaled iloprost during acute pulmonary vasodilator testing for preoperative assessment of surgical operability of congenital heart disease with severe pulmonary hypertension. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2010;48.10:727-30.
- Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study — Journal of the American Society of Echocardiography. [http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(08\)00119-3/fulltext](http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(08)00119-3/fulltext). (Accessed: 24-Jan-2018).
- Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, et al. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). *Am. J. Cardiol.* 2014;113.1:147-55. doi:10.1016/j.amjcard.2013.09.032.
- Halliglu O, Dilber E, Celiker A. Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2003;92.8:1007-9.
- Sung KW, Jeon YB, Kim NY, et al. The effects of perioperative inhaled iloprost on pulmonary hypertension with congenital heart disease. *Cardiology.* 2013;126.4:224-9. doi:10.1159/000354248.
- Müller M, Scholz S, Maxeiner H, et al. Efficacy of inhaled iloprost in the management of pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in infants undergoing congenital heart surgery. A case series of 31 patients. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.* 2011;3.2:123-30.
- Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51.2:161-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.031.
- Müller M, Scholz S, Kwapisz M, et al. Use of inhaled iloprost in a case of pulmonary hypertension during pediatric congenital heart surgery. *Anesthesiology.* 2003;99.3:743-4.
- Vorhies EE, Caruthers RL, Rosenberg H, et al. Use of Inhaled Iloprost for the Management of Postoperative Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Surgery Patients: Review of a Transition Protocol. *Pediatr. Cardiol.* 2014;35.8:1337-43. doi:10.1007/s00246-014-0933-3.