

## Pulmonary hypertension in congenital heart disease

“Recent advance from

4<sup>th</sup> World symposium on Pulmonary Artery Hypertension 2008

(Dana Point, U.S.A)”

ศาสตราจารย์ นายแพทย์กฤตยวิกรม ดุรงค์พิศิษฐ์กุล

หน่วยโรคหัวใจเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

### Definition of pulmonary hypertension

ภาวะ pulmonary artery hypertension (PAH) เป็นภาวะที่มีความดันของหลอดเลือดแดงในปอดที่สูง กว่าปกติ ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงในระบบไหลเวียนเลือดในปอดทั้งในระดับ intravascular (เช่นมี thrombus) 2.) endothelium โดยมี endothelial dysfunction และ 3.) smooth muscle cell ซึ่งมี muscular hypertrophy/constriction/proliferation ซึ่งทำให้เกิด right ventricular failure และนำไปสู่ left ventricular failure หรืออาการของ low cardiac output ได้ การดำเนินโรคของผู้ป่วย PAH แต่ละประเภท นั้นแตกต่างกันอย่างชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยพบว่า PAH จาก congenital heart disease (CHD) มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงที่สุด (median survival 5-10 ปี) เมื่อเทียบกับ idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) ซึ่งมี median survival เพียง 2.8 ปี ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ right ventricle ในผู้ป่วย CHD ได้รับการปรับตัวอย่างช้าๆ ต่อ pulmonary artery pressure ซึ่งเป็น after load โดยมี hypertrophy เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง แต่ใน IPAH ภาวะ PAH ที่เกิดขึ้นภายหลังทำให้ระยะเวลาที่ right ventricle จะปรับตัวมีน้อยกว่าจึงเกิด failure ได้ง่าย ใน CHD นั้นผู้ป่วยสามารถมี right to left shunt ร่วมด้วยตั้งแต่อาการยังน้อยจึงทำให้สามารถ decompress pressure load ในช่วง systole จากปอดอยู่ตลอดเวลาและ maintain cardiac output ได้<sup>(1-4)</sup>

จากการประชุม 4<sup>th</sup> World symposium on pulmonary hypertension ที่ เมือง Dana Point ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อต้นปี ค.ศ. 2008<sup>(5)</sup> ได้มีการปรับเปลี่ยนการให้การวินิจฉัยของ PAH โดยใช้ค่าของ mean pulmonary artery pressure (mPAP) และ ค่า pulmonary vascular resistance (PVR) แบ่งเป็น upper limit ของค่าปกติ borderline และ manifest pulmonary hypertension (แสดงว่ามีอาการทางคลินิกแล้ว) ตามตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** การวินิจฉัยภาวะ PAH โดยใช้ค่า ของ mean pulmonary artery pressure (mPAP) และ ค่า pulmonary vascular resistance (PVR) แบ่งเป็น upper limit ของค่าปกติ borderline และ manifest pulmonary hypertension (แสดงว่ามีอาการทางคลินิกแล้ว)<sup>(6-8)</sup>

	mPAP (mmHG)	PVR (unit·m <sup>2</sup> )	PVR (dyne·sec <sup>5</sup> )
Upper limit	20	2	160
Borderline	21-24	2-3	160-240
Manifest PAH	≥25	>3	>240

โดยในทางปฏิบัติเราใช้การวัดค่า tricuspid velocity jet หน่วยเป็น meter/sec (m/sec) จาก echocardiography ซึ่งพบว่าค่าที่มากกว่า 2.8 m/sec มีความสัมพันธ์ใกล้เคียงกับ mPAP ที่ 24.1 mmHG (ตารางที่ 2) การที่ใช้ค่า tricuspid velocity jet เนื่องจากแต่ละสถาบันอาจใช้ค่า right atrial pressure ที่แตกต่างกัน

**ตารางที่ 2** ค่า tricuspid velocity jet เมื่อเทียบกับ Tricuspid instantaneous peak gradient (TIPG) มีหน่วยเป็น meter/sec (m/sec) และค่าความดันที่คำนวณได้คือ pulmonary artery systolic pressure (PASP) และ mean pulmonary artery pressure (mPAP) หน่วยเป็น mmHG ทั้งหมด<sup>(6-8)</sup>

Cut off (m/sec)	TIPG (mmHG)	PASP (RA=5)	mPAP (mmHG)
>2.5	25	30	~ 20.3
>3	36	41	27
>2.8	31	36	24.1

## Factors involve natural (or modified) history of pulmonary hypertension in congenital heart disease

เราสามารถแบ่งปัจจัยที่มีผลการแสดงออกของผู้ป่วย CHD เป็น 2 ประเภทได้แก่

### 1. ปัจจัยพื้นฐานเดิมที่เชื่อกันทั่วไป

1.1) ปริมาณของ left to right shunt หรือ ratio ของ pulmonary blood flow ต่อ systemic blood flow ( $Q_p: Q_s$ ) ซึ่งรวมถึง pulmonary vascular resistance หรือ (ที่เรียกบ่อยๆว่า bed) โดยมีปัจจัยที่อื่นๆที่เกี่ยวข้องเช่น อายุ ขนาดของรูรั่ว compliance ของ ventricle ขนาดของ pulmonary artery<sup>(9-12)</sup>

1.2) lung injury จากการ on bypass การผ่าตัดที่ผ่านมา อาจทำให้เกิด pulmonary hypertensive crisis เป็นไปได้ว่าผลกระทบนี้จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ pulmonary vascular bed เลยช่วง post operative period เช่นมีผู้ป่วยหลายที่ที่ได้รับ การปิดรูรั่วแล้วแต่กลับมีค่า pulmonary artery pressure และ ค่า pulmonary vascular resistance เพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ จนมีอาการเต็มที โดยเฉพาะใน adult congenital heart disease และต้องกลับมารักษาใหม่

1.3) ผู้ป่วยที่มี left sided heart lesion หรือ pulmonary vein obstruction หรือมีความผิดปกติของ systolic/diastolic function ร่วมด้วย

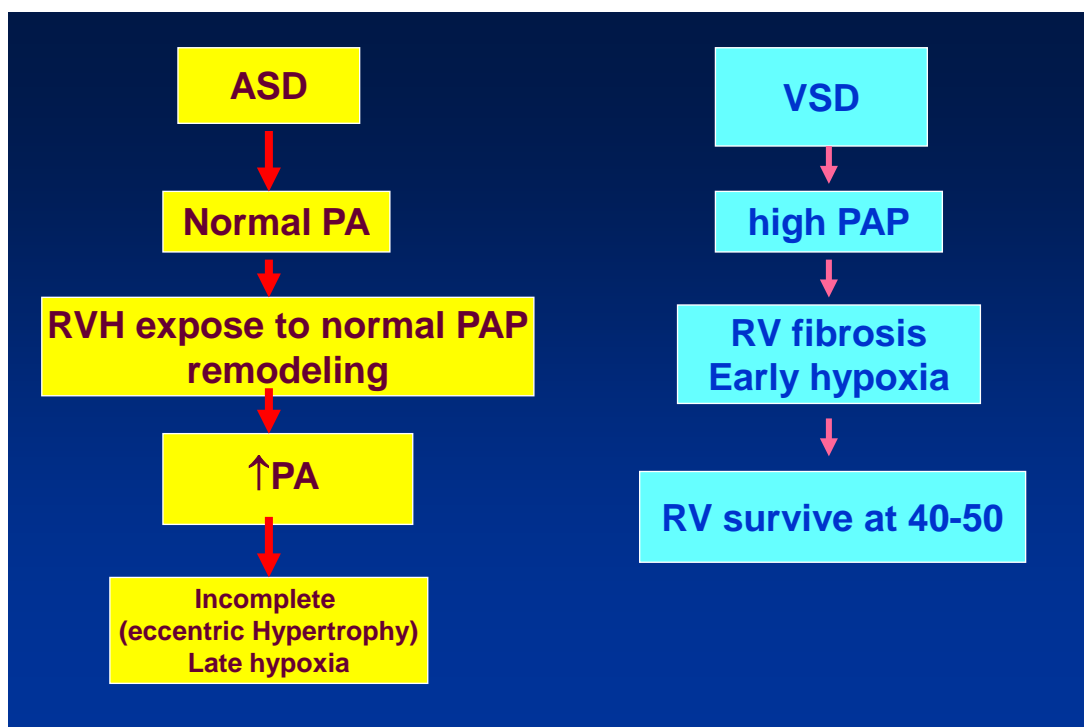
1.4) ความผิดปกติในการสร้าง precursor ของ endogenous nitric oxide (eNO) เช่น L-arginine, การเพิ่มขึ้นของระดับความเข้มข้นของ endogeneous inhibitor (dimethyl arginine) อย่างไม่สมดุล, การเพิ่มสูงขึ้นของระดับ circulating endothelin เช่นแบบเดียว persistent pulmonary hypertension in neonate (PPHN)

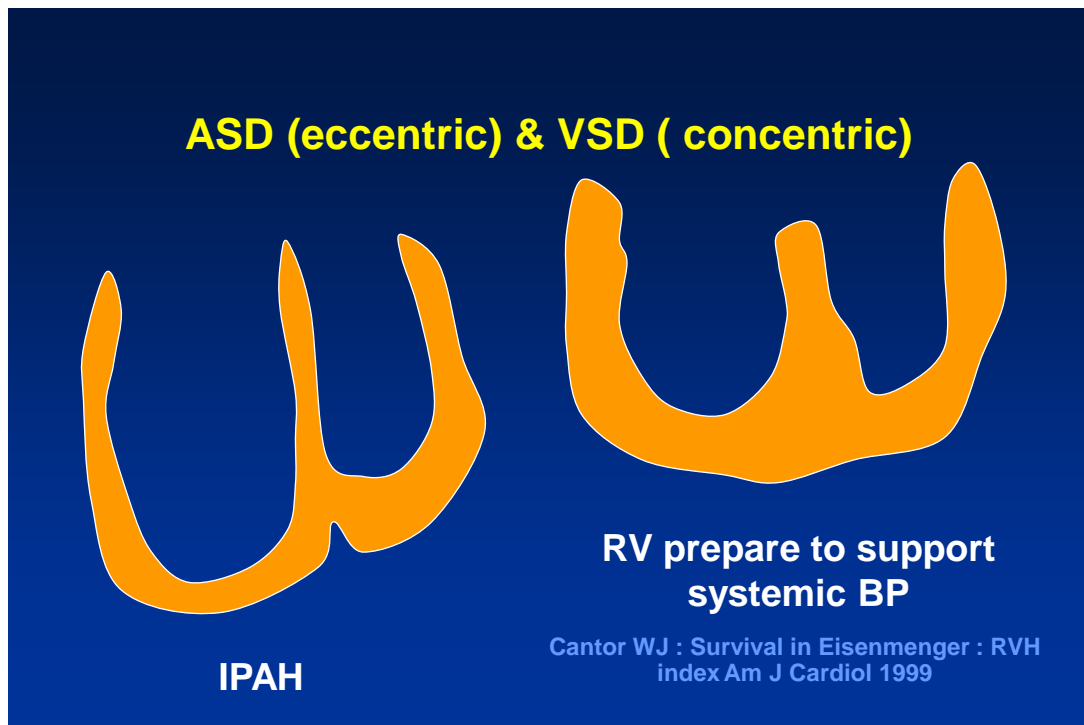
### 2. ปัจจัยอื่นที่เริ่มพบว่าน่าจะมีส่วนสำคัญ

2.1) ชนิด ของ left to right shunt : pretricuspid (Atrial septal defect:ASD) เทียบกับ post tricuspid (Ventricular septal defect : VSD และ patent ductus arteriosus:PDA) โดยพบว่ากลุ่มที่เป็น post tricuspid shunt เช่น VSD มี pulmonary hypertension เกิดเร็วเพราะเกิดจาก shunt ระดับ left ventricle ที่มีความดันที่ systemic อยู่แล้ว ทำให้มี concentric ventricular hypertrophy (จากการที่มี pressure load ทั้ง 2 ventricle) กลุ่มนี้จะเกิด oxygen saturation ที่ต่ำได้ตั้งแต่อายุน้อยๆ เช่น O<sub>2</sub> sat 88%-92% ทำให้มีภาวะ hypoxia และ เกิด fibrosis ได้มากจึงทำให้มี RV failure ได้ง่าย (ภาพที่ 1 และ 2) โดยพบว่าผู้ป่วย Eisenmenger ที่มี survival แย่ที่สุดคือจาก Truncus arteriosus และ PDA ส่วนกลุ่ม ASD<sup>(12)</sup> จะเกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างช้าๆ เนื่องจาก left to right shunt ผ่าน atrial level ในส่วนที่มี ความดันต่ำกว่าและมี volume load ต่อ right ventricle อย่างเดียว จึงเกิด eccentric hypertrophy จึงคล้าย IPAH<sup>(13)</sup>

### ภาพที่ 1.1 และ 1.2

ภาพที่ 1.1 แสดง pathophysiology ชนิด ของ left to right shunt : pretricuspid (Atrial septal defect : ASD) เทียบกับ post tricuspid (Ventricular septal defect : VSD และ patent ductus arteriosus : PDA) โดยกลุ่มที่เป็น ASD มี eccentric hypertrophy ภาพที่ 1.2 ส่วนกลุ่มที่เป็น VSD มี RV fibrosis มากกว่าเพราะ มี hypoxia ร่วมด้วยมาก่อน และ RV จะมี ลักษณะ concentric hypertrophy (ASD ; atrial defect, VSD : ventricular septal defect, PA: pulmonary pressure, RVH: right ventricular hypertrophy, PAP : pulmonary artery pressure, RV: right ventricle)<sup>(13)</sup>





2.2) ภาวะพันธุกรรมพื้นฐาน เช่น BMPR-2, AL1, HIT ซึ่งอาจเกี่ยวกับ idiopathic pulmonary hypertension เช่นใน adult ASD ที่มีรูขนาดเล็ก (15-20 mm) แต่มี severe pulmonary hypertension โดยอาจเกิดจากการวัด stretched foramen ovale มากกว่า septal defect จริงก็ได้ ทำให้การวินิจฉัยผิดพลาดและถ้าผู้ป่วยได้รับการปิดรูรั่วแล้วก็อาจยังเกิด pulmonary hypertension ที่แย่ลงเพราะไม่มี decompression channel ผ่านรูรั่วนี้อีกต่อไป

สำหรับความสำคัญในทางคลินิกนั้น การประชุม 4<sup>th</sup> World symposium on pulmonary hypertension ได้เสนอให้มีการแบ่งหมวดหมู่ของ pulmonary hypertension ใน CHD ดังนี้<sup>(5)</sup>

- 1.1 Pretricuspid shunts
  - 1.1.1 ASD
    - 1.1.1.1 Ostium secundum
    - 1.1.1.2 Sinus venosus
    - 1.1.1.3 Ostium primum
  - 1.1.2 Total anomalous pulmonary venous return
- 1.2 Posttricuspid shunt
  - 1.2.1 VSD
  - 1.2.2 PDA
  - 1.2.3 Complex : Atrioventricular septal defect (AVSD), truncus arteriosus

- 1.3 Unilateral shunt
  - 1.3.1 following surgical shunt
  - 1.3.2 congenital origin of one pulmonary artery from aorta
- 1.4 Combination of above
- 2. Hemodynamic (Qp:Qs)
  - 2.1.1 Restrictive (pressure gradient)
  - 2.1.2 Non-restrictive
- 3. Direction of shunt
  - 3.1 Predominant systemic to pulmonary shunt
  - 3.2 Predominant pulmonary shunt to systemic
  - 3.2 bidirectional shunt
- 4. Other associated lesion
- 5. Repair
  - 5.1 unoperated
  - 5.2 Palliative
  - 5.3 Repair
  - 5.4 Residual shunt
- 6. IPAH like physiology
  - 6.1 Small lesion hemodynamic not related to PAH
  - 6.2 Small residual lesion after surgical repair
  - 6.3 PAH after successful corrective surgery
- PAH left sided heart lesion
  - 1.1 PAH with PCWP < 12 mmHG after successful corrective surgery
  - 1.2 PAH with transpulmonary gradient > 25 mmHg or
    - pulmonary diastolic pressure – PCWP > 10 mmHg or PVR > 3 unitm<sup>2</sup>
- Partial or total cavopulmonary anastomosis with abnormal PA pressure or PVR causing failure of the circulation

## Classification of pulmonary hypertension

ในปี ค.ศ. 2008 การแบ่งชนิดของ pulmonary hypertension โดยพิจารณาจาก clinical evolution และ histopathology<sup>(5)</sup> และการตอบสนองต่อการรักษาโดยจัดให้ systemic left to right shunt อยู่ใน Class I : Pulmonary arterial hypertension โดยเพิ่ม definition ของ Class II : Left heart disease อย่างชัดเจนโดยแบ่งออกเป็น systolic หรือ diastolic ventricular dysfunction หรือ valvular heart disease (ซึ่งอาจนำมาใช้กับ obstructed pulmonary vein ได้) และ Other congenital heart disease เช่น ผู้ป่วย single ventricle ที่ได้รับการทำผ่าตัด Fontan อยู่ใน Class V : Miscellaneous การจัดแบ่งแบบใหม่นี้ช่วยให้สามารถนำวิธีการรักษาโรค PAH ที่มีประสิทธิผลนี้ไปใช้ในการรักษาโรค pulmonary hypertension แบบอื่น ๆ ทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก

**ภาพที่ 2** WHO classification of pulmonary hypertension : Purposed change, (จาก 4<sup>th</sup> World symposium on pulmonary hypertension) (PAH : pulmonary artery hypertension, CTD : connective tissue disease, PPHN : persistent pulmonary hypertension in neonate, PVOD : pulmonary veno-occlusive disease)<sup>(5)</sup>

**WHO classification of pulmonary hypertension**  
**Purposed change : Dana Point 2008**  
 Based on clinical evolution, histopathology, and response to therapy

<p><b>1. Pulmonary arterial hypertension</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathic PAH</li> <li>• Heritable :</li> <li>• Drugs and toxin induced</li> <li>• Associated with               <ul style="list-style-type: none"> <li>- CTD</li> <li>- HIV</li> <li>- portal hypertension</li> <li>- systemic to pulmonary artery shunt</li> <li>- Schistosomiasis</li> <li>- Chronic hemolytic anemia</li> </ul> </li> <li>• PPHN</li> <li>• 1° Pulmonary venoocclusive disease (PVOD) and pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)</li> </ul> <p><b>2. PH due to left heart disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systolic dysfunction</li> <li>• Diastolic dysfunction</li> <li>• Valvular disease</li> </ul>	<p><b>3. PH due to lung disease and or hypoxemia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• COPD</li> <li>• Interstitial lung diseases</li> <li>• Sleep-disordered breathing</li> <li>• Chronic exposure to high altitude</li> <li>• Development abnormalities</li> </ul> <p><b>4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</b></p> <p><b>5. Miscellaneous</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematologic disorders : myeloproliferative disorder, splenectomy</li> <li>• Systemic disorders : Vasculitis, scleroderma, pulmonary Langerhans cell histocytosis, LAM, Neurofibromatosis</li> <li>• Metabolic disorder : GSD, Gaucher, thyroid disease</li> <li>• Congenital heart disease other than left to right shunt</li> <li>• Others : Tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis</li> </ul>
---	---

## Management in pulmonary hypertension

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ PAH ที่ปรับปรุงใหม่ โดยใช้ ACCP (American College of chest physician) grading system ประกอบด้วยการใช้ quality of evidence (Good, fair, low หรือ expert opinion) ร่วมกับ net benefit ว่าเป็น large, intermediate, small, non, conflicting หรือ negative) ตามตารางที่ 3 โดย grading ของ recommendation แบ่งเป็น level A ดีที่สุด จนถึง D หรือ I (intermediate) และแยกส่วน expert opinion ออกไป แผนภูมิต่อไปนี้แสดงการรักษาที่แนะนำสำหรับปี 2008 โดยใช้แนวทางการตอบสนองต่อ Acute pulmonary vasodilator testing ร่วมกับ Functional class ในการจำแนกชนิดของยาที่ใช้ในการรักษา

คำแนะนำการรักษา pulmonary artery hypertension โดยอาศัย ACCP (American College of chest physician) grading system<sup>(5,14)</sup> แบ่งออกเป็น 2 ส่วนได้แก่

1. Supportive and general care รวมการดูแลประเภท avoid excess activity, rehabilitation (cardiac/pulmonary), psychosocial support, birth control และการให้ยา digoxin, diuretic, anticoagulation และการให้ supplement oxygen
2. Pulmonary selective drugs คือการให้ยาที่มีผลโดยตรงต่อ pulmonary vascular bed โดยใช้การตอบสนองต่อ acute pulmonary vasodilator testing เป็นตัวหลัก ในกรณี responder ใช้ตาม Sitborn criteria จะเริ่มให้การรักษาด้วย calcium channel blocker CCB : (ประมาณ 10% ของผู้ป่วยทั้งหมดในระยะยาว ) ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองให้ใช้ WHO functional class เป็นแนวทาง โดย Class III เริ่มที่ endothelin receptor antagonist (ERA) หรือ Phosphodiesterase 5 inhibitor (PDE) แต่ Class IV เริ่มที่ intravenous epoprostenol

### การแบ่งกลุ่มยาอาศัยหลักดังนี้

1. calcium channel blocker (CCB) ตัวใดตัวหนึ่งเหมือนกันโดยใช้ high dose เช่น nifedipine (160-240 mg/day)
2. endothelin receptor antagonist (ERA) : ตัวใดตัวหนึ่งมีผลต่อการรักษา เหมือนกัน (bosentan, ambrisentan, sitaxsentan)
3. Phosphodiesterase 5 inhibitor (PDE) ตัวใดตัวหนึ่งมีผลต่อการรักษา เหมือนกัน (sildenafil, tadalafil, vardenafil)
4. Prostacyclin แบ่งกลุ่มแยกออกจากกัน รวมทั้ง ทางเลือกในการบริหารยา ก็มีผลต่อการรักษา และ grading ของคำแนะนำที่ต่างกัน
  - 4.1 iloprost : inhalation, intravenous



4.2 Troprostinil : subcutaneous

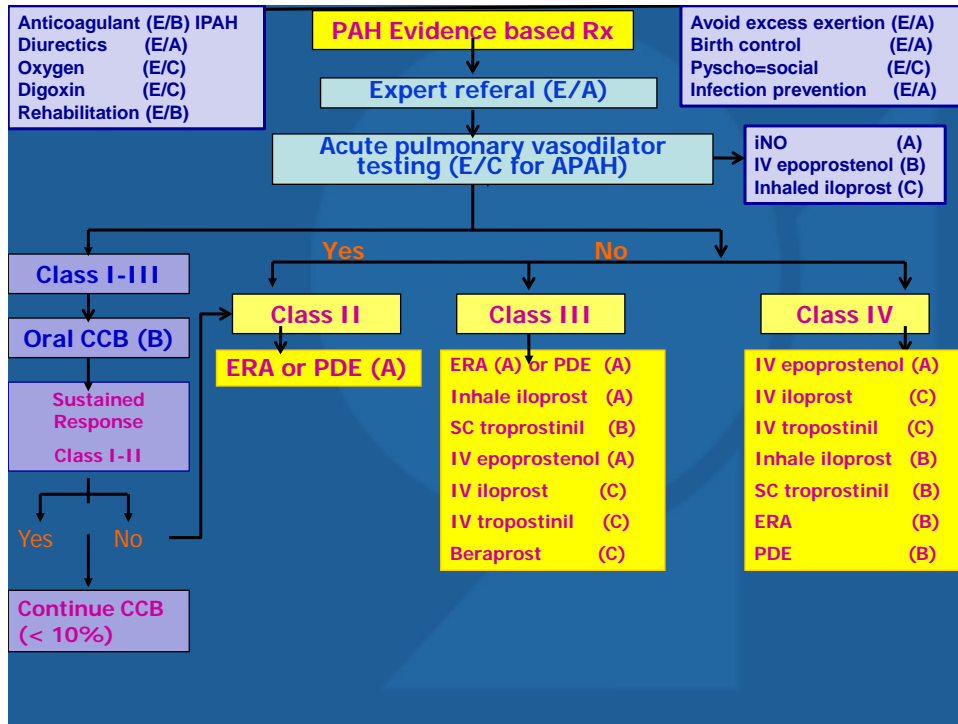
4.3 Epoprostenol : intravenous

4.4 Beraprost : oral

**ตารางที่ 3** ACCP (American College of chest physician) grading system ประกอบด้วยการใช้ quality of evidence (Good, fair, low หรือ expert opinion) ร่วมกับ net benefit ว่าเป็น large, intermediate, small, non, conflicting หรือ negative<sup>(14)</sup>

Quality of evidence	Net benefit to patient (adjust for risk and based on clinical assessment )					
	Large	Intermediate	Small	None	Conflicting	negative
Good	A	A	B	D	I	D
Fair	A	B	C	D	I	D
Low	B	C	C	I	I	D
Expert	E/A	E/B	E/C	I	I	E/D

**ภาพที่ 3** แผนภูมิแสดง คำแนะนำการรักษา pulmonary artery hypertension โดยอาศัย ACCP (American College of chest physician) grading system ลำดับที่ควรเลือกใช้ยาเรียงจากบนลงล่าง  
 APAH : associated pulmonary artery hypertension, CCB : calcium channel blocker, ERA: endothelin receptor antagonist , PDE : Phosphodiesterase 5 inhibitor, IV : intravenous, SC : subcutaneous)



**Acute pulmonary vasodilator testing**

การใช้ agent ของ testing ในคำแนะนำนี้ให้ใช้ inhale nitric oxide (iNO)<sup>(15,16)</sup> เป็นหลักโดยได้ grading A ส่วนการทดสอบโดย epoprostenol หรือ iloprost มี grading system เพียง B หรือ C มีการศึกษา acute pulmonary vasodilator testing โดยใช้ iloprost ในประเทศไทยโดย อลิสา ลิ้มสุวรรณ<sup>(17,18)</sup> ในผู้ป่วย CHD จำนวน 18 ราย อายุ 7 เดือน ถึง 13 ปี โดยผู้ป่วยจำนวน 13 รายมีการตอบสนองโดยลด PVR จาก  $9.3 \pm 4.6$  เป็น  $4.6 \pm 2.7 \text{ unit} \cdot \text{m}^2$  ( $P < 0.001$ ) ข้อมูลในต่างประเทศก็มีการใช้ยา iloprost สำหรับ acute pulmonary vasodilator testing เช่นกัน<sup>(19)</sup> ทำให้พออนุมานว่าผู้ป่วยบางราย iloprost ทำให้เกิดการตอบสนองของ pulmonary vascular resistance

การทดสอบ acute vasodilator testing ที่ให้ผลบวก หมายถึง ค่า mPAP และ PVR ลดลง  $\geq 20\%$  จาก baseline (Sitbon criteria)<sup>(20)</sup> ในรายที่ cardiac output ไม่เปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มขึ้น ข้อมูลจากรพ ศิริราช ระหว่างปี ค.ศ. 1995 ถึง 2005 ในผู้ป่วย congenital heart disease ที่ต้องได้รับการผ่าตัดหัวใจ<sup>(21)</sup> โดยมี VSD 90 ราย , ASD 85 ราย, PDA 40 ราย, DORV 19 ราย, CAVC 33 ราย ที่เหลือเป็น combine lesions หรือ complex รวมเป็นผู้ป่วย จำนวน 326 รายโดยมีอายุเฉลี่ย  $18.6 \pm 20$  ปี และมีค่าสัดส่วน pulmonary pressure : systemic pressure  $0.77 \pm 0.3$  และผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการผ่าตัดจำนวน 261 รายมีค่าเฉลี่ย pulmonary arteriolar resistance  $9.5 \pm 6.1 \text{ unit} \cdot \text{m}^2$  ผู้ป่วยที่ถูกปฏิเสธการรักษา จำนวน 59 รายมีค่าเฉลี่ย pulmonary arteriolar resistance  $30.6 \pm 58.5 \text{ unit} \cdot \text{m}^2$  อัตราตายในกลุ่มแรก มี 6.8% ส่วนกลุ่มหลัง 12% (จากการติดตาม 3 ปี )ซึ่งก็ชัดเจนว่าการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อรับการผ่าตัดอยู่ที่ pulmonary arteriolar resistance ประมาณ  $9.5 \pm 6.1 \text{ unit} \cdot \text{m}^2$  สำหรับ morbidity ที่เกิดขึ้นนั้นมี ความแตกต่างของข้อมูลอย่างหลากหลายโดยพบว่า มี pulmonary hypertensive crisis 11 รายจากผู้ป่วยที่

ได้รับการผ่าตัด 261 ราย (ไม่สามารถ predict อัตราตายหรือการเกิด pulmonary hypertensive crisis ได้ด้วย ปัจจัยเสี่ยงอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างรวมกัน) และพบว่าในกลุ่มที่มีการตอบสนองต่อ acute pulmonary vasodilator testing โดยมี pulmonary vascular resistance ลดลง น้อยกว่า 20% จะมีระยะเวลาที่อยู่ในหออภิบาลหลังผ่าตัด (ICU time) ถึง  $6.6 \pm 8.6$  วัน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี PVR ลดลง มากกว่า 20% ซึ่งมี ICU time เพียง  $1.3 \pm 1.5$  วัน p-value 0.02 และพบว่า ในกลุ่มแรกจะมีระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ ventilator time  $71.1 \pm 17.6$  ชั่วโมง เทียบกับกลุ่มที่ตอบสนองดีกว่าโดยใช้เวลาเพียง  $17.9 \pm 36.6$  ชั่วโมง p-value = 0.068

เมื่อเทียบกับคำแนะนำใหม่ดังในภาพเราอาจใช้ข้อมูลของการตอบสนองต่อ acute pulmonary vasodilator testing มาเปรียบเทียบกับผู้ป่วย peri-operative care เช่นใน Class III ผู้ป่วยที่ไม่ response และมีอาการ น่าจะเข้าได้กับกลุ่มที่มี pulmonary arteriolar resistance ในช่วง  $9.5 \pm 6.1$  unit $^2$  ในการรักษาทั่วไปควรเลือกใช้ iNO ส่วนยาอื่นอาจให้เพิ่มเช่น endothelin receptor antagonist (ERA) (OG feed) หรือ Phosphodiesterase inhibitor (OG feed) หรือ inhale iloprost จะได้ประโยชน์สูงสุด

### Predictor สำหรับ endothelial cell injury

พบว่าจากการทำ lung biopsy ในปอดผู้ป่วย congenital heart disease ที่เป็น irreversible สำหรับการผ่าตัดหัวใจมี hyperproliferative endothelial phenotype และมี active neoangiogenesis และสามารถให้ marker ของ endothelial cell damage<sup>(22)</sup> เช่น Circulating endothelial cells (CECs) โดยใช้วิธี Immunocapture of CECs จาก whole blood ที่  $4^\circ\text{C}$  และใช้ magnetic beads (Dynabeads M-450, Dynal, Invitrogen, Carlsbad, California, U.S.A.) coated ด้วย S-Endo 1 (Biocytex, Marseille, France) หรือใช้ ส่วน CD34\_ CD133\_ population ของ circulating progenitor cells (CPCs) ที่มาจากไขกระดูก ซึ่งแสดงถึง hematopoietic และ endothelial mobilization capacity ทั้ง CEC และ CPC counts, แสดงถึง endothelial lesions, repair, ใช้ประมาณ individual vascular competence ใน irreversible PAH complicating congenital heart disease

### Peri-operative medical management

severe pulmonary hypertension หรือ pulmonary hypertensive crisis ในกลุ่ม CHD (ซึ่งประกอบด้วยค่า mPAP ที่เพิ่มขึ้นและมี low cardiac output รวมทั้ง oxygen desaturation) ที่มีอาการ

เช่น ช่วง early post-operative period อาจเกิดร่วมกับ severe right ventricular failure ซึ่งใช้ในกรณี two ventricle repair และมี systemic left ventricle ที่ไม่มี right to left shunt (residual shunt) หลงเหลืออยู่

สำหรับ single ventricle physiology<sup>(23,24,25)</sup> การวินิจฉัยภาวะ pulmonary hypertension ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด bidirectional cavopulmonary anastomosis (BDPCA แต่นิยมเรียกเป็นที่เข้าใจในปัจจุบันว่า Glenn เป็นการผ่าตัดเพื่อนำเลือดจาก superior vena cava ; SVC ต่อกับ pulmonary artery โดยตรง) ทำให้ ปริมาณ pulmonary blood flow (PBF) มีความสัมพันธ์กับ cerebral blood flow เพราะ เป็น preload ของ BDPCA ค่า transpulmonary gradient ที่ควรจะเป็นจะอยู่ในระดับ 5-10 mmHg โดยมี ค่า mPAP หรือ central venous pressure (CVP) ที่ใกล้ 15 mmHg ค่าที่สูงกว่านี้แสดงถึงภาวะ pulmonary hypertension (Class V : ตาม guideline ใหม่) การควบคุม PBF อาจใช้การทำ control hypoventilation ที่  $PCO_2$  45-50 mmHg เพื่อเพิ่ม cerebral vasodilatation และทำให้มี preload ที่ดีขึ้นเพื่อเพิ่ม PBF และทำให้ oxygen saturation ดีขึ้นการผ่าตัด modified Fontan ซึ่งมี venous return ที่มาจากทั้ง SVC และ inferior vena cava (IVC) การใช้ hypoventilation จะมีผลน้อยกว่า แต่ค่า mPAP มากกว่า 15 mmHg ก็ถือว่ามีความเสี่ยงภาวะ pulmonary hypertension และเพิ่มทั้ง morbidity และ mortality มีรายงานการใช้ pulmonary vasodilator ในผู้ป่วยนี้เช่น iNO หรือยาในกลุ่ม PDE ส่วนการใช้ iloprost ยังไม่มีข้อมูลที่ยืนยันชัดเจน

ในช่วง acute phase วัตถุประสงค์หลักคือการป้องกันผลข้างเคียงจาก PAH ที่สูงขึ้นจนทำให้ LV pre load ลดจาก pulmonary venous return ที่ลด หรือ RV after load ที่เพิ่ม ซึ่งเป็นสาเหตุของ low cardiac output จุดมุ่งหมายในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้คือการเพิ่ม cardiac output (LV preload) และการลด right ventricular after load เพื่อ ปรับ interventricular dependence ให้ดีขึ้น survival ของผู้ป่วยขึ้นกับการ maintain cardiac output (ต้องมี central venous pressure, pulmonary artery line และ left atrial line) อาจใช้ Swan Ganz catheter ในการ monitor pulmonary artery pressure (PAP) หรือ mix venous blood  $O_2$  saturation เพื่อให้ประเมิน cardiac output ซึ่งในทางปฏิบัติมีผู้ป่วยที่ได้รับการ monitor ครบทุกตำแหน่งแบบนี้มีเพียงส่วนเดียว ทำให้การดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดทำได้ยาก การใช้ echocardiography มักให้ผลที่ขัดแย้งกับสถานะของผู้ป่วยบ่อยครั้งหรือ underestimate pulmonary artery pressure เพราะไม่ได้วัด mPAP แต่วัด tricuspid regurgitation jet velocity เพียงอย่างเดียว แต่ค่า right atrium pressure ที่อาจสูงถึง 20-25 mmHg ก็จะทำให้เรา underestimate pulmonary artery pressure ได้ง่าย และเนื่องจากข้อจำกัดของ acoustic window ที่ไม่ดีหลังการผ่าตัดทำให้การวัดค่าต่างๆ ทำได้ยาก ไม่ควรยึด echocardiography เป็น เครื่องมือหลักในการ monitor เพราะ over หรือ underestimate ได้ง่ายและทำให้ เสียเวลาในการแปลผลหรือ misleading ได้บ่อย อย่างไรก็ตาม

echocardiography น่าจะมีประโยชน์ในการบอก residual defect ได้ส่วน systolic function นั้นขึ้นกับภาวะ preload/after load มาก การรักษาความดันโลหิตทางร่างกายเพื่อทำให้มี coronary perfusion pressure ที่เพียงพอก็ช่วย ทำให้ ventricular pumping ที่ดีขึ้น ในบทความนี้จะกล่าวถึงการใช้ยาสำหรับรักษา peri-operative management ใน pulmonary hypertension โดยไม่รวมถึงการดูแล supportive management อื่น

## การให้ยาแบบสูดดม (Inhaled Medication)

### Inhaled Nitric oxide (iNO)

ยา iNO แบบสูดดมจะให้ผลในการขยายหลอดเลือดปอดเนื่องจาก gas สามารถแพร่เข้าไปใน pulmonary resistance vessels และกระตุ้นเอนไซม์ guanylyl cyclase, cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ซึ่งมีผลโดยตรงทำให้หลอดเลือดขยายตัว NO จะจับกับ haemoglobin ทันทีที่เข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้น จึงช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด systemic side effect และมีผลโดยตรงต่อปอดเท่านั้น การใช้ยา iNO แบบสูดดม (inhalation) ในเด็กได้เริ่มในผู้ป่วย persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) จากนั้นจึงมีการนำมาใช้ในผู้ป่วย CHD<sup>(15-16)</sup> และยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยเด็กที่ต้องได้รับการผ่าตัดหัวใจมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ ต้องใช้ iNO คือ อายุน้อยกว่า 1 ปี, Down's syndrome, preoperative pulmonary hypertension, หรือ pulmonary vascular resistance.

**ภาพที่ 4** หน้าจอเครื่อง nitric oxide โดยสามารถปรับปริมาณตั้งแต่ 0-80 part per million (ppm) โดย Scale ส่วนที่ค่าต่ำกว่า 20ppm จะละเอียดกว่า เพื่อประโยชน์ในการ wean off ค่าอื่นๆที่ ต้อง monitor ได้แก่ O<sub>2</sub> และ nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) ซึ่งเป็น toxic substance



การใช้ iNO อาจทำให้เกิดปัญหา เช่น ความเป็นพิษ , rebound phenomenon และพบผู้ป่วยบางกลุ่มไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ (non responder phenomenon) ซึ่งอาจเกิดจากการที่ exogenous nitric oxide นั้น อาจไม่สามารถออกฤทธิ์ได้เทียบเท่ากับ endogenous nitric oxide ในตัวเอง ในบางครั้งจึงอาจต้องพิจารณาให้ยาอื่น เช่น PDE ร่วมกับ<sup>(26,27,28)</sup> การใช้ยา iNO อาจทำให้มี อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาผู้ป่วยในระยะยาว โดย NO ที่เป็นอนุมูลอิสระ จะเกิดปฏิกิริยากับ oxygen อย่างรวดเร็ว เกิดเป็น NO<sub>2</sub> ซึ่งมีพิษ นอกจากนั้นยังทำปฏิกิริยากับ superoxide anions ในระหว่างที่มีการอักเสบ (inflammatory physical processes) ทำให้เกิด peroxynitrite เป็นสารที่มีพิษสูง ซึ่งระบบภูมิคุ้มกันโรคใช้ในการทำลายจุลินทรีย์และยังจำเป็นสำหรับการป้องกันเชื้อ leishmania ในขณะที่เดียวกัน peroxynitrite ยังมีอันตรายต่อระบบร่างกาย และยับยั้ง เอนไซม์ prostacyclin synthases ซึ่งเป็น enzyme สำหรับสังเคราะห์ prostacyclin NO ยังมีคุณสมบัติกัดกร่อน(corrosive gas) อีกด้วย

การเกิด rebound phenomenon เป็นปัญหาสำคัญเมื่อนำ NO มาใช้ในทางปฏิบัติ พบการเกิด pulmonary pressure และ resistance เพิ่มขึ้นอย่างทันทีหลังจากหยุดการให้ NO ชนิดสูงสุดมานานมากกว่า 30 นาที หรืออาจเกิดหลังจากลดยา iNO เป็นวัน ๆ ก็ได้ ปฏิกิริยาการณที่เกิดขึ้นนี้อาจทำให้เป็นอันตรายถึงชีวิตและเป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนที่อันตราย ซึ่งการลด iNO ลงอย่างช้าๆ (เช่นที่ลด 0.5-5 ppm ทุก 1-2 ชั่วโมง หลังจากทีขนาด iNO < 20 ppm) หรือเริ่มใช้ยา sildenafil ในช่วง wean off dose

**ตารางที่ 4** คำแนะนำในการ wean off iNO โดยอาจใช้ร่วมกับการให้ sildenafil หรือ iloprost ร่วมด้วยเพื่อป้องกันการ rebound (ppm: part per million)<sup>(26)</sup>

iNO Dose Range at Wean Initiation, ppm	Increment Dose Decrease, ppm	Wean Frequency, Hours
20 – 40	5	1-2
10 – 20	2	1-2
2 – 10	1	1-2
0 – 2	0.5	1-2

### Inhaled prostanoids

iloprost เป็นยาที่มีคุณสมบัติแตกต่างจาก epoprostenol และ nitric oxide โดยที่มี half life ที่ยาวกว่า<sup>(27)</sup> จึงทำให้มีความสะดวกแก่ ผู้ป่วยที่จะใช้ประจำในแต่ละวันมากขึ้น ยาที่จะใช้จะผ่านเครื่องพ่นยาที่มีละอองฝอยขนาด 3-5  $\mu\text{m}$  โดยต้องมีความสม่ำเสมอของขนาดละอองตลอดเวลาที่พ่น ขนาดยา ถ้าใช้สำหรับ continuous intravenous drip คือ 1-5 ng/kg/min (ขนาดยามากที่สุด 10 ng/kg/min) ซึ่งมีขนาดต่ำกว่าการใช้ IV epoprostenol มาก เมื่อเปรียบเทียบกับ continuous epoprostenol ว่าต้องใช้ในขนาด 10–50 ng/kg/min จึงทำให้มี side effect น้อยกว่า ความแตกต่างอย่างมากของขนาดยาที่ใช้ นี้ อาจเนื่องจาก iloprost มี potency สูงกว่า epoprostenol ประมาณ 5 เท่า และจากวิธีการให้ยาที่แตกต่างกันด้วย ในผู้ป่วยบางรายที่มีปัญหาการให้ยา iloprost ทาง inhalation อาจใช้ continuous drip โดยทาง peripheral IV หรือเพื่อการเฝ้าติดตามการรักษาที่ดีอาจใช้ Swan Ganz catheter ในการ monitor pulmonary artery pressure (PAP) หรือ mix venous blood  $\text{O}_2$  saturation เพื่อให้ประเมิน cardiac output ได้ด้วย ขนาดยาสำหรับผู้ป่วย acute ที่แนะนำในการสูดแต่ละครั้งในผู้ใหญ่คือ 5–10  $\mu\text{g}$  at mouth piece หรือในเด็กให้ 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose}$  (maximum = 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{does}$ )<sup>(29,30)</sup>

### เครื่องพ่นละอองยา iloprost ที่ใช้ในประเทศไทย

หลักการให้ aerosol therapy คือ การให้ยาที่เป็นส่วนผสมของ solid particles และ liquid-droplet ผ่านไปที่ bronchial mucosa โดยปริมาณยาที่สามารถผ่านเข้าไปได้ขึ้นอยู่กับขนาด aerosol particles ซึ่งโดยปกติจะใช้ mass median aerodynamic diameters (MMAD) ตั้งแต่ 0.8 ถึง 5  $\mu$  (ค่าที่ดี

ควรอยู่ระหว่าง 3-5  $\mu$  โดยถ้าขนาดใหญ่กว่านี้จะติดอยู่ที่ oropharynx ขนาดที่เล็กไปก็จะ bounce ออกมาที่ upper respiratory airway ไม่เข้าไปที่ interstitial

ข้อดีของการให้ aerosol therapy คือ

1. ออกฤทธิ์ได้เร็วในขนาดยาที่ต่ำกว่า
2. ยาซึมผ่าน lower respiratory tract ได้เร็ว
3. ใช้งานได้ง่ายและมี side effect ที่น้อย
4. ทำให้ทางเดินหายใจมีความชุ่มชื้น

### Nebulizer (ภาพที่ 5)

คือ ส่วนของอุปกรณ์ที่ใช้เป็นตัวผสม solid particles และ liquid droplet โดยอาจใช้ตัวอัดอากาศ (compressor unit) ที่ทำให้ยากลายเป็น droplet โดยยาจะผ่านเข้าไปใน nebulizer โดยอาศัย venturi effect คือ อากาศที่ถูกอัดผ่านท่อขนาดเล็กทำให้ความดันที่ลดลง จะดูดเอายาที่เป็นของเหลวผ่านเข้าไปที่ส่วนกระเปาะด้านล่างและวิ่งผ่านตัวกรองที่ทำให้ขนาดเล็กลง nebulizer ที่ใช้ระบบ ultrasonic จะประกอบไปด้วย pyzoelectrice crystal (ส่วนที่เป็นตัวสั่นสะเทือน) ที่ส่วนล่างของกระเปาะซึ่ง เมื่อได้รับความถี่ขนาด 1 MHz จะทำให้เกิดคลื่น ultrasound ที่มีแรงผลักดันมากกว่าแรงยึดโมเลกุลของยา จึงทำให้ยาแยกออกเป็น droplet ที่เล็กลง และจะพ่นผ่านเข้าไปในรูป aerosol ชนิดของ ultrasonic unit แบ่งเป็น single chamber ยาจะกระทบกับส่วน piezoelectric โดยตรง และ double chamber ซึ่งยาจะถูกเทลงด้านบนของกระเปาะและมีแผ่นฟิล์มบาง แยกชั้นกับส่วน piezoelectric transducer โดยจะมีน้ำสัมผัสกับส่วน pyzoelectrice crystal ทางด้านล่างของกระเปาะเพื่อลดปัญหาเครื่องร้อนได้

เครื่องพ่นยา Optineb<sup>®</sup> และ Omron<sup>®</sup> จะใช้ระบบ ultrasonic จะเล็กและเงียบกว่า เครื่อง Delphinus<sup>®</sup> ที่เป็นชนิด compressor เครื่องทั้งสาม ต้องใช้ส่วนผสมของยาในขนาด 3 ml ส่วนเครื่อง ultrasonic จะใช้ขนาด 5 ml (แต่ในทางปฏิบัติผู้เขียนใช้ขนาด 3 ml ทั้งสองชนิด) เครื่องพ่นทุกชนิดจะมี residual volume ประมาณ 0.5 ถึง 0.8 ml หลังจากที่ใช้เวลาพ่นจน ครั้นละของจางหมดไปประมาณ 10 นาที โดยมีระดับของยาที่ปลาย mouth piece แตกต่างกันโดย ทั้งสามชนิดจะมีขนาดของ particles ที่น้อยกว่า 5  $\mu$  ในระดับมากกว่า 80% ขนาดยาที่ mouth piece จะอยู่ในขนาด 2.5-5  $\mu$ g ในผู้ใหญ่และ 0.5  $\mu$ g/kg/dose โดยมี total dose ที่ 3  $\mu$ g/kg/day ในเด็ก





A



B



C



ภาพที่ 5 เครื่องพ่นยาชนิดต่างๆ A: Delphinus<sup>®</sup> (air compressor) , B: Optineb<sup>®</sup> และ C : Omron<sup>®</sup> (ultrasonic) และ D: iNeb (adaptive aerosol delivery)

เครื่องที่ใช้บ่อยในช่วง peri-operative management ใน pulmonary hypertension คือ Delphinus<sup>®</sup> ซึ่งเป็น air compressor มีขนาด MMAD ที่ 2.9  $\mu$  แต่มี aerosol output ที่ต่ำในช่วง 30-40% แล้วแต่การหายใจ การใช้เครื่องนี้อาจทำให้สับสนว่าสามารถใช้เครื่องพ่น aerosol ชนิด compressor แบบอื่นได้ (เช่นเครื่องพ่นยา albuterol สำหรับ asthma) ซึ่งเป็นการให้ยาที่ไม่มีประสิทธิภาพเนื่องจากขนาด MMAD ที่ไม่เท่ากัน Optineb<sup>®</sup> ผลิตโดยบริษัท NEBU-TEC med. ประเทศเยอรมนี เป็นเครื่องที่ใช้ ultrasonic system ในการทำละอองยา สามารถให้ละอองยาที่มีขนาดอนุภาคแตกต่างกันขึ้นกับการเลือกใช้ชิ้นส่วนในการควบคุมการไหลของละอองยา (baffle plates) สำหรับยา iloprost สามารถเลือกใช้ green baffle plates ซึ่งให้ขนาดละอองยาที่ MMAD 2.5  $\mu$  หรือ blue baffle plates ซึ่งให้ขนาดละอองยาที่ MMAD 3.3  $\mu$  สามารถตั้งโปรแกรมการทำงานโดยขนาดยาที่ผู้ป่วยจะได้รับ จะขึ้นกับระยะเวลาการทำงานของเครื่องโดยสามารถให้ยาหมดภายใน 3-5 นาที บางรุ่นตั้งได้ถึง 6 โปรแกรมสามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่สามารถหายใจได้เอง หรือขณะใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือในเด็กเล็กที่ถูก sedate และหายใจเองไม่ได้ โดยใช้อุปกรณ์ต่อเสริมที่เหมาะสม ข้อจำกัดคืออุปกรณ์นี้ไม่สามารถคำนวณปริมาณของยาที่แน่นอนได้ถ้ามีการผสมยา iloprost เพื่อแบ่งใช้อย่างที่ทำในประเทศไทย ส่วนเครื่อง Omron<sup>®</sup> ใช้หลักการของ ultrasonic nebulizer โดยมีขนาดเล็ก สามารถพกพาได้ สะดวกโดยให้ขนาด MMAD ที่ 1.7  $\mu$  เทียบได้กับเรื่อง iNeb ใช้เวลาในการให้ยา 3.4 และ 6.1 นาทีสำหรับการให้ยา 1 และ 2 ml ตามลำดับ ก็ได้ถูกนำมาใช้อย่างไรก็ตามเครื่องทั้งหมดนี้ก็ยังมีย effective output เพียง 50-60% เพราะไม่ได้เปลี่ยนขนาดยาที่พ่นตามการหายใจ

### เครื่องพ่นยาชนิด adaptive aerosol delivery (AAD)

ปัจจุบันได้มีการนำเข้าเครื่อง I-neb third generation AAD (Adaptive Aerosol Delivery) system ซึ่งมีขนาดเล็ก และ เงียบ การเกิด aerosol อาศัยหลัก VMT (vibrating mesh technology หมายถึงการเกิด aerosol คล้าย ultrasonic แต่ควบคุมพลังงานทำให้ส่งปริมาณของ aerosol ได้แปรเปลี่ยนตามความเร็วหรือจังหวะการหายใจ) และควบคุมขนาดโดยใช้ AAD Disc (2.5 หรือ 5 mcg) โดยสามารถใช้กับยา Ventavis (20mcg/2ml) ได้ดีเพราะขนาดการให้ยาที่ปริมาตร ได้ตั้งแต่ 0.25 ถึง 1.4 ml. โดยมี residual volume เพียง 0.1 ml โดยภาพรวมสามารถให้ยาได้ถึง 50-80% ของแต่ละครั้งการหายใจโดยเฉลี่ยการหายใจ 3 cycles สูดถ่ายและแปรเปลี่ยนไปได้เรื่อยๆ ระหว่างการหายใจจะมีสัญญาณบอกถึงลักษณะการหายใจของผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนได้ เครื่องนี้ถูกออกแบบมาใช้ใน chronic treatment แต่การใช้ใน acute setting มีข้อได้เปรียบที่เป็นเครื่องที่มี effective output ทำให้ได้ยาในปริมาณที่ดีที่สุด (60% ขึ้นไป)

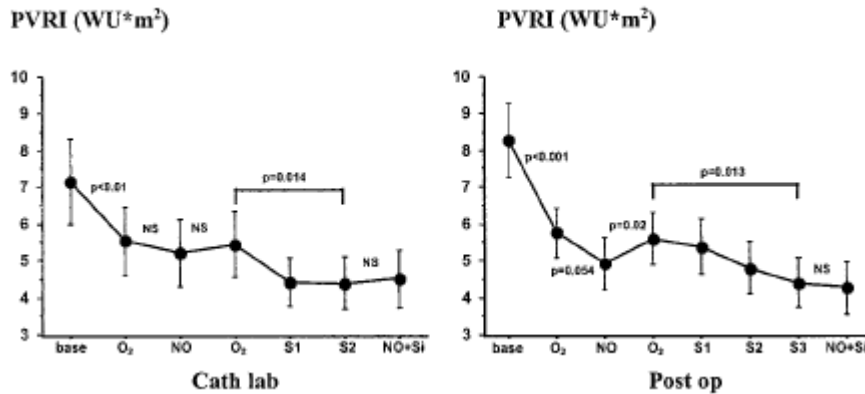
มีการศึกษา เบื้องต้นที่ ร.พ. ศิริราชในผู้ป่วย 15 รายที่ได้รับการผ่าตัด หรือปิดรูรั่วระหว่างผนังกันห้องหัวใจทางการสวนหัวใจ และยังมี pulmonary artery pressure มากกว่า 75% systemic Pressure โดยที่มีอาการของ congestive heart failure หรือ respiratory failure อยู่ ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการรักษาโดยใช้ iloprost ขนาด 5–10 µg วันละ 4–6 ครั้ง ขนาดยาในเด็กคือ 0.5 µg/kg/dose หรือ 3 µg/kg/day พ่นเป็นระยะเวลา 48–72 ชั่วโมงโดยพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด ยกเว้น 2 รายได้รับการ extubation โดยที่มีค่า oxygen saturation เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน จาก  $85.8 \pm 8.1\%$  เป็น  $93.3 \pm 5.5\%$  และสามารถลดปริมาณ  $FiO_2$  ได้จนเป็น room air ในเบื้องต้นพอจะสรุป ได้ว่ายานี้มีที่ใช้นี้ในผู้ป่วยที่มีอาการอย่างรุนแรง การที่ยานี้ทำให้  $O_2$  saturation สูงขึ้นได้อาจ เกิดจากการที่ยาออกฤทธิ์ vasodilating effect ในส่วนของปอดที่มีการ ventilate ได้ดีจึงทำให้มี vasodilator effect มากกว่าส่วนอื่นโดยเกิดจากเลือด shift ไปยังปอดส่วนที่ ventilate ได้มากกว่า ทำให้มี pulmonary blood flow ที่เพิ่มขึ้นเปรียบเทียบกับ area ที่มี ventilation ดีขึ้น เป็นการ stabilize ภาวะ ventilation perfusion mismatch (V/Q) ได้ทำให้มี oxygenation ที่ดีขึ้นมากจึง น่าจะเป็นข้อได้เปรียบที่สำคัญของยานี้ <sup>(17-18,26,28)</sup> นอกจากนี้อาจใช้ยานี้ร่วมกับ iNO เพื่อลด rebound phenomenon หรือร่วมกับ PDE เพื่อเพิ่มระยะเวลาออกฤทธิ์ของ iloprost เนื่องมาจากมีการใช้ยาที่มีราคาแพง

### Sildenafil

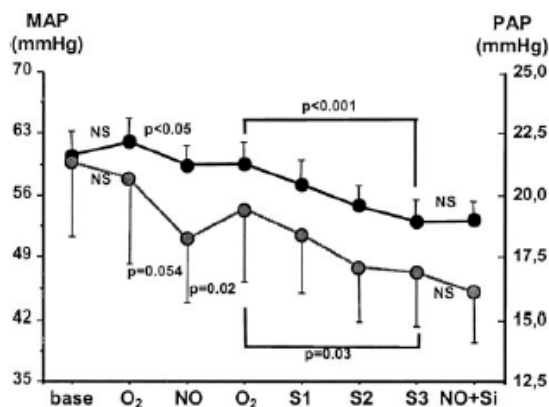
การใช้ iNO นั้นมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของ smooth muscle intracellular cyclic guanosine (cGMP) จึงทำให้มี pulmonary vasodilation แต่ฤทธิ์ที่สั้นของ cGMP เกิดจาก การทำลายโดย Phosphodiesterase (PDE) โดยชนิดที่ 5 นั้นเป็น isoform ที่พบมากที่สุดที่ปอด การยับยั้งการทำงานของ PDE นั้นเปรียบได้เหมือนกับ มี endogenous nitric การทดลองโดยใช้ i.v sildenafil ในขนาด

ตั้งแต่ 0.025-0.33 mg/kg โดยเปรียบเทียบกับ iNO ในขนาด 20 ppm และการให้ออกซิเจน (FiO<sub>2</sub>=0.65) พบว่า การให้ออกซิเจน นั้นเป็น potent pulmonary vasodilator เนื่องจากผลต่อ pulmonary vascular smooth muscle และยังสามารถลดผลของ hypoxic vasoconstriction secondary จาก 'post-pump' parenchymal lung changes ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจ the postoperative group

ในผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดนั้น IV sildenafil<sup>(31)</sup> สามารถลด PVR ได้เทียบเท่ากับ iNO แต่ในผู้ป่วยหลังผ่าตัด sildenafil ทำให้เกิด pulmonary vasodilation ที่มากจนทำให้มี VQ mismatch จาก intrapulmonary shunting ได้และมีค่า PO<sub>2</sub> ที่ต่ำลง และมีความดันโลหิตที่ต่ำลงเล็กน้อย จึงอาจจะต้องระวังในการใช้ยา sildenafil หลังการผ่าตัดทันทีโดยยาอาจมีประโยชน์ในการใช้ใผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจแล้วหลายวัน (ที่ไม่มีปัญหา hypoxia แล้ว)



ภาพที่ 6 แสดง pulmonary vascular resistance index (PVRI) โดยเปรียบเทียบผลการทดสอบในห้องตรวจสวนหัวใจ (cath lab) กับหลังการผ่าตัด โดยใน cath lab กับ การให้ออกซิเจน O<sub>2</sub>, iNO 20 ppm (NO) ยา sildenafil ในขนาด 0.25 mg/kg (S<sub>1</sub>), 0.33 mg/kg (S<sub>2</sub>) ส่วนหลังการผ่าตัด ให้ออกซิเจน O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub> =0.65), iNO 20 ppm (NO) ยา sildenafil ในขนาด 0.025 mg/kg (S<sub>1</sub>), 0.1 mg/kg (S<sub>2</sub>) 0.25 mg/kg (S<sub>3</sub>)<sup>(31)</sup>



**ภาพที่ 7** แสดง mean arterial blood pressure (MAP) จาก systemic blood pressure (เส้นบน) และ mean pulmonary artery pressure (เส้นล่าง) โดยเปรียบเทียบกับ การให้ ออกซิเจน O<sub>2</sub> , iNO (NO) ยา sildenafil ในขนาด (0.025 mg/kg) S<sub>1</sub>, 0.1 mg/kg (S<sub>2</sub>) 0.25 mg/kg (S<sub>3</sub>)<sup>(31)</sup>

### การใช้ Sildenafil ร่วมกับ iNO

การใช้ sildenafil ร่วมกับ iNO นั้นพบ hypotension ได้ 3 % มีการทดลองพบถึงความเป็นไปได้ที่ในการใช้ PDE inhibitor ร่วมกับ inhaled iloprost ในผู้ป่วย Eisenmenger<sup>(26)</sup> โดยจะช่วยย้ให้ระยะเวลาในการใช้ยา พ่นยาแต่ละครั้งยาวนานขึ้นมาก ช่วยให้ ผู้ป่วยสะดวกขึ้นและสามารถลด ค่าใช้จ่ายลง ได้ การให้ยา ผู้เขียน มักใช้ยานี้ในขนาด 50 mg เริ่มต้น ครั้งเม็ด หรือ 0.25 mg/kg/dose จนมากถึง 6-10 mg/kg/dose ก็มีการ ใช้กัน วันละ 2-3 หนโดยให้ขนาดสูงสุดวันละ 150-200 mg และใช้ยาร่วมกับ beraprost sodium และ iloprost ในระยะหลังแพทย์บางรายก็ยังคงสนับสนุนการใช้ยา (ข้อมูลจากการประชุม Update on Cardiac intensive care for Neonates, Children and Young Adults : Shanghai 8-11 มิถุนายน พ.ศ. 2548 : update in pulmonary hypertension) มีรายงานการใช้ขนาดของยา sildenafil หรือ iloprost<sup>(26,29,32-33)</sup> ร่วมกับ iNO โดยใช้ตั้งแต่ 0.2-0.75 mg/kg/dose

### ภาพที่ 8

แสดง study ที่ใช้ sildenafil ร่วมกับ iNO สำหรับ peri-operative period<sup>(26)</sup>

Reference, Design	N	Age Range	Sildenafil Dose	Outcome
Namachivayam (2006) <sup>16</sup> , RCT	29	0.1-1.31 y	0.4 mg/kg PO for one dose	Rebound PHTN: 0/15 vs 10/14 in sildenafil vs placebo groups ( $P < .001$ ). Reinstitution of iNO: 0/14 vs 4/14 in sildenafil vs placebo groups ( $P < .001$ ).
Stocker (2003) <sup>24</sup> , RT	15	Mean age <sup>a</sup> : 139 d Mean age <sup>b</sup> : 123 d	0.35 mg/kg IV for one dose (randomized to receive before or after iNO)	Sildenafil reduced PVRI in patients already receiving iNO. SBP decreased significantly in both groups ( $P < .05$ ). Arterial oxygenation and alveolar-arterial gradient worsened after sildenafil administration.
Erickson (2002) <sup>15</sup> , PT	16	3 days-18 y (median, 6 y)	0.25-0.5 mg/kg PO for one dose, up to 4 times daily	Mean PAP decreased from 50 ± 8 to 38 ± 12 mm Hg ( $P < .05$ ) after sildenafil.
Mychaskiw (2001) <sup>21</sup> , CR	1	17 y	50 mg PO for 1 dose	Rebound PHTN: 0/5 patients weaned off iNO. Mean PAP decreased from 37 to 24 mm Hg and patient weaned off iNO 45 min after dosing.
Atz (2002) <sup>13</sup> , CR	1	9 mo	0.3 mg/kg/dose NG every 4 h	iNO weaned without further PHTN episodes or rebound.
Atz (1999) <sup>14</sup> , CR	3	3 d, 6 wk, 4 mo	0.27-0.32 mg/kg/dose	iNO weaned without rebound PHTN in 2/3 cases.
Saygili (2004) <sup>22</sup> , CR	1	9 y	0.75 mg/kg/dose NG every 6 h	PAP decreased 60% 24 h after initiation of sildenafil, and iNO weaned within 36 h with no rebound PHTN.

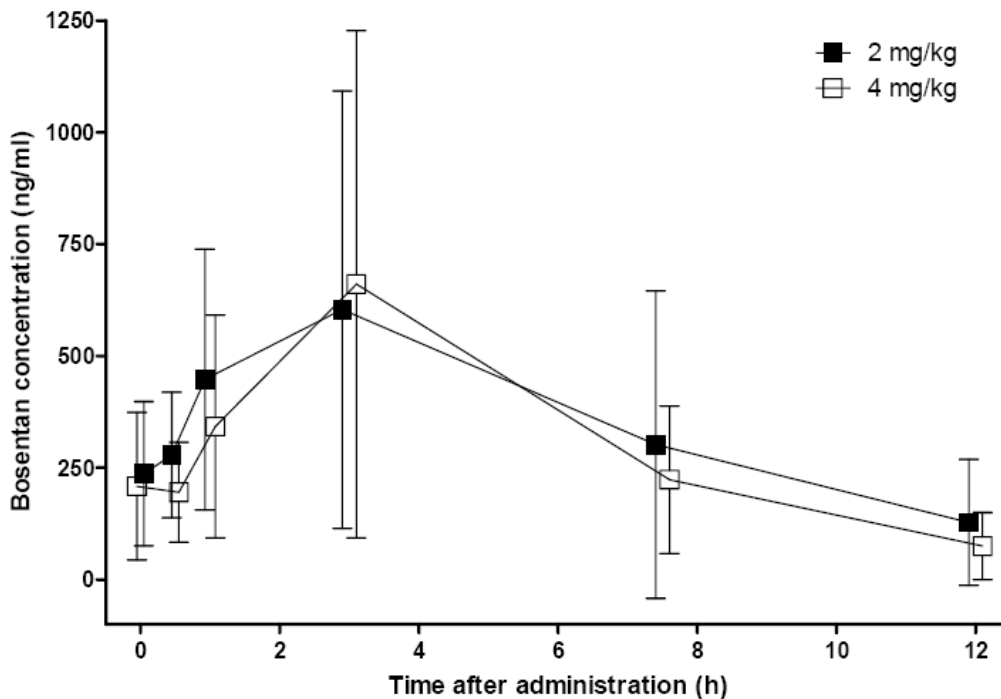
NOTES: RCT = randomized controlled trial; PO = by mouth; PHTN = pulmonary hypertension; iNO = inhaled nitric oxide; RT = randomized trial; IV = intravenous; PVRI = pulmonary vascular resistance index; SBP = systemic blood pressure; PT = prospective trial; PAP = pulmonary artery pressures; CR = case report; NG = nasogastric; a = iNO then sildenafil group; b = sildenafil then iNO group.

Bosentan ( Tracleer<sup>®</sup> ) เป็นยาตัวแรกของยากลุ่มใหม่ ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ต้านการเข้าจับกับรับเฉพาะของ endothelin ทั้งชนิด A และ B bosentan มีขนาด 62.5 มก. และ 125 มก. ในรูปยาเม็ดเคลือบฟิล์มสำหรับรับประทาน หลังจากรับประทาน ความเข้มข้นสูงสุด ของ bosentan ในน้ำเลือดจะเกิดขึ้นภายใน 3-5 ชม. และค่าครึ่งชีวิต( $t_{1/2}$ )ของการขับออกประมาณ 5 ชม. ขนาด dose ที่ใช้ตามน้ำหนักตัวคือ

ตารางที่ 5 dose recommendation สำหรับยา bosentan ในเด็ก<sup>(34)</sup>

น้ำหนัก (กก)	ขนาดเม็ดยา (มก) เริ่มต้น	ขนาดเม็ดยา (มก) ที่ 4 อาทิตย์	ครั้ง ต่อ วัน
40	62.5	125	2
20-40	31.25	62.5	2
10-20	31.25	31.25	2

สำหรับเด็กที่มีขนาดเล็กก็มีการศึกษาเรื่อง Pharmacokinetic โดยพบว่าสามารถเริ่มใช้ที่ 2 ถึง 4 มก ต่อ น้ำหนักตัว กก (ภาพที่ 9)



ภาพที่ 9 แสดง mean ( $\pm$  SD) plasma concentration versus time profiles ของ

bosentan ในผู้ป่วยเด็ก PAH หลังการให้ bosentan ขนาด 2 และ 4 mg/kg b.i.d. (n = 11) จาก Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study Beghetti M, MD (publishing)<sup>(35)</sup>

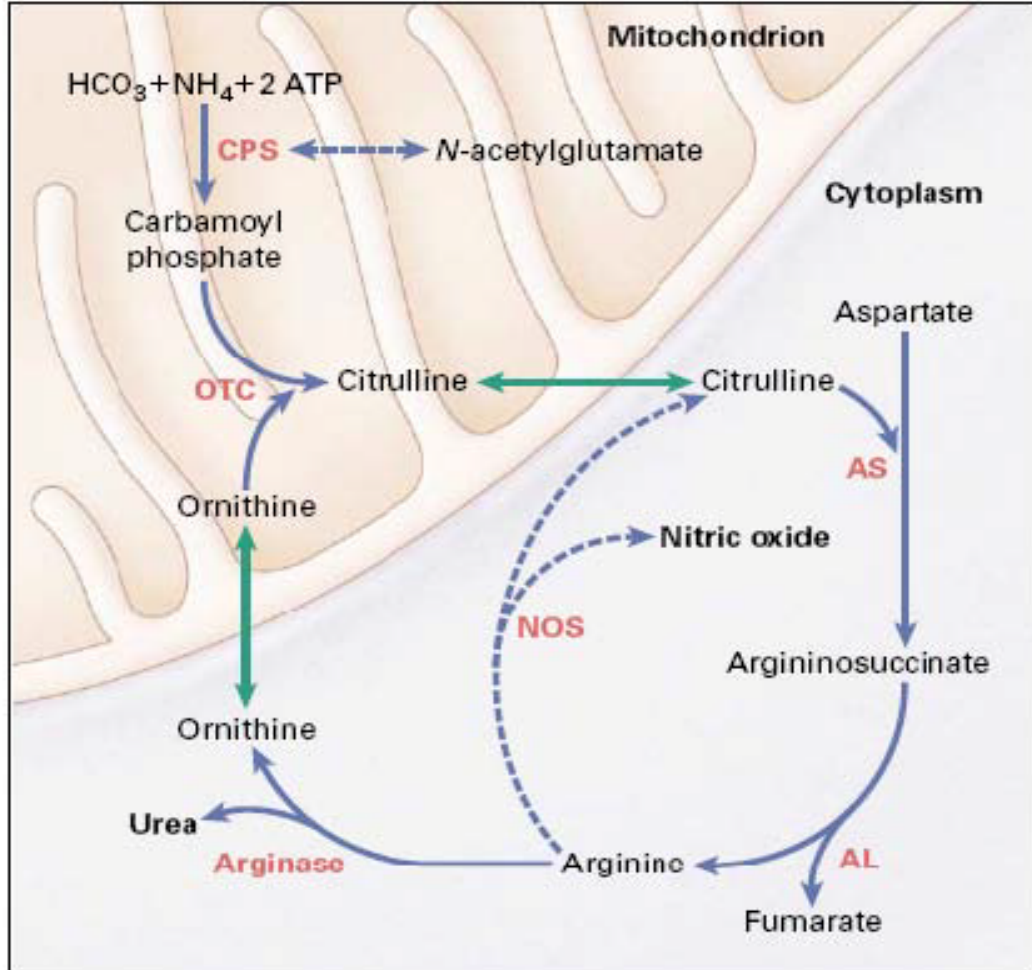
การศึกษา postmarketing surveillance database (Tracleer PMS ในผู้ป่วยเด็ก อายุ Pediatric 2-11 ปี จำนวน 146 รายโดยครึ่งหนึ่งเป็น congenital heart disease จากผู้ป่วยที่ใช้ bosentan จำนวน 4994 ราย พบว่ามีการเพิ่มของ aminotransferases ใน 2.7% ของผู้ป่วยเด็กเมื่อเทียบกับ 7.8% ในผู้ใหญ่ และมี discontinuation rate 14.4% เมื่อเทียบกับ 28.1% ในผู้ใหญ่<sup>(34)</sup>

### New management for prevention of PAH for patients undergoing cardiopulmonary bypass for congenital heart surgery

งานวิจัยที่ผ่านมาที่ศึกษาถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อภาวะ PAH เพิ่มขึ้น เราพบว่ารูปแบบของยีนกำหนดลักษณะ (genotype) ถึงความแตกต่างทางพันธุกรรม (polymorphism) ในเอนไซม์ของยูเรียไซเคิลตัวสำคัญชื่อ carbamyl phosphate synthetase 1 (CPSI T1405N)<sup>(36,37)</sup> ส่งผลต่อผู้ป่วยวัยทารกและเด็กที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจเพื่อแก้ไขความผิดปกติหัวใจแต่กำเนิด เสี่ยงต่อภาวะ PVT สูงและเพิ่มความเสี่ยงของเด็กแรกเกิดต่อภาวะความดันหลอดเลือดในปอดสูงภายหลังการผ่าตัดได้

(postoperative pulmonary hypertension; PPHN) นอกจากนั้นไม่ว่าผู้ป่วยจะมีความแตกต่างทางพันธุกรรมหรือไม่ก็ตาม เรายังสังเกตเห็นว่าสารตัวกลางในยูเรียไซเคิลอย่างซิทูรีนและอาร์จินีนในพลาสมาลดลงอย่างมากด้วยเช่นกัน ผลความสัมพันธ์ดังกล่าวจึงเป็นที่มาของการวิจัยโดยให้ซิทูรีนเสริมกับผู้ป่วยในระยะผ่าตัด เราเริ่มทดลองให้ผู้ป่วยรับประทานซิทูรีนเสริมขนาด 1.9 กรัม/ก.ก./ครั้ง ก่อนเข้ารับการผ่าตัดหัวใจโดยใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียม (cardiopulmonary bypass-CPB) และให้ทันทีหลังการผ่าตัด และตามด้วยทุกๆ 12 ชั่วโมงต่อเนื่องนาน 48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ผลการให้ซิทูรีนโดยการรับประทานนี้ ผู้ป่วยมีความทนต่อยาได้เป็นอย่างดีและไม่ก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำ (Systemic hypotension) นอกจากนั้นเรายังพบว่าผู้ป่วยที่มี ซิทูรีนในพลาสมา มากกว่า 37 umol/L (ระดับที่สูงของเกณฑ์ปกติ) ณ 12 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ไม่มีภาวะ PAH สูง แต่ผู้ป่วยไม่ครบทุกคนที่ได้รับซิทูรีนโดยการรับประทานแล้วมีระดับซิทูรีนเพิ่มถึงระดับดังกล่าว การค้นพบนี้ช่วยในการออกแบบวิธีการวิจัยโดยให้ซิทูรีนทางหลอดเลือดดำในเวลาต่อมา การศึกษาการเพิ่มขนาดยาแบบขั้นบันได (dose escalation) มีเป้าหมายที่จะช่วยรักษาระดับซิทูรีนในพลาสมาอยู่ที่ 100 umol/L เราพบว่าการให้ซิทูรีนทางหลอดเลือดดำนั้นมีค่าครึ่งชีวิต (half life) ค่อนข้างสั้นฉะนั้นจึงต้องใช้โปรโตคอลโดยให้ยาแบบฉีดครั้งเดียว (bolus does) และตามด้วยให้แบบหยดอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion) ทำที่สุดเราได้วิธีการวิจัย (protocol) ที่ให้ยาแบบฉีดครั้งเดียวขนาด 150 mg/kg ตอนเริ่มการผ่าตัด และภายหลังการผ่าตัด 4 ชั่วโมงให้แบบหยดอย่างต่อเนื่องขนาด 9 mg/kg/hr<sup>(38)</sup> ซึ่งช่วยรักษาระดับซิทูรีนในพลาสมาให้เพิ่มขึ้นและคงที่ที่ระดับประมาณ 100 umol/L โดยไม่เกิดผลข้างเคียง ในปัจจุบันจึงมีการการวิจัยระยะที่ 2/3 แบบควบคุมด้วยยาหลอก โดยการสุ่ม และปกปิดการรักษาทั้งสองฝ่าย เพื่อประเมิน ความ

ปลอดภัยและประสิทธิผลระหว่างยาแอส-ซิทรูลีนและยาหลอกที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยเด็กที่รับการผ่าตัดหัวใจโดยใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียม



**ภาพที่ 10** ซิทรูลีนถูกขนส่งจากไมโทคอนเดรีย ไปยังไซโตพลาสซึม Argininosuccinate synthetase (ASS) เป็นเอนไซม์ตัวแรกในยูเรียไซเคิลภายในไซโตพลาสซึม และเมื่อรวมตัวกับซิทรูลีนและแอสพาร์เตต (aspartate) สร้าง argininosuccinate จากนั้น Argininosuccinate lyase (ASL) ปล่อยูมาเรทออกมาจาก argininosuccinate กลายเป็นอาร์จินีน

CPS1 ของมนุษย์ กำหนดอัตราการ enzyme catalyzing ในขั้นตอนแรกของกระบวนการสร้างยูเรีย (ureagenesis) ที่ตับ ปัจจัยที่มีส่วนสำคัญคือ NAG cofactor-binding ที่อยู่ใกล้กับ carboxy-terminus ของเอนไซม์ ถ้าปราศจาก NAG binding เอนไซม์จะยังคงความเฉื่อยซึ่งส่งผลให้เกิด hyperammonemia และไม่มีการสร้างซิทรูลีน การวิจัยนี้เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2/3 แบบควบคุมด้วยยาหลอก โดยการสุ่มและปกปิดการรักษาทั้งสองฝ่าย เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ยาแอส-ซิทรูลีนในผู้ป่วยเด็กและทารกที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจโดยใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียม เพื่อรักษาความผิดปกติของหัวใจที่มีมาแต่กำเนิด ใน



การวิจัยนี้จะทำการศึกษาในเด็กและทารกที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี จำนวนทั้งหมด 412 ราย ซึ่งผ่านการคัดเลือกจากโรงพยาบาลที่เข้าร่วมการวิจัย โดยให้ยาวิจัยแอล-ซีทรูลินหรือยาหลอกทางหลอดเลือดดำแบบฉีดครั้งเดียวขนาด 150 mg/kg และตามด้วยการให้ยาวิจัยหรือยาหลอกแบบหยดอย่างต่อเนื่องภายหลังผ่าตัดในปริมาณ 9 mg/kg/hr ขนาดยาที่ให้นั้นเป็นขนาดที่ได้จากผลการศึกษา dose escalation (ดูในข้อมูลการวิจัยเบื้องต้น) การให้ยาวิจัยหรือยาหลอกแบบฉีดครั้งเดียวนั้นจะให้กับผู้ป่วยภายในห้องผ่าตัด หลังจากที่เราเริ่มใช้เครื่อง CBP ในการผ่าตัดหัวใจ จากนั้นภายหลังการผ่าตัด 4 ชั่วโมง (+/- 30 นาที) และผู้ป่วยอยู่ในอาการคงที่ จะเริ่มให้ยาหรือยาหลอกทางหลอดเลือดต่อเนื่องไปตลอด 48 ชั่วโมง หรือจนกระทั่งผู้ป่วยถูกส่งตัวออกจากห้อง CCU<sup>(39)</sup>

### **บทสรุป**

การรักษา PAH ใน CHD ได้พัฒนาขึ้นจากการให้ความสำคัญตามภาวะกระบวนการที่เป็น pathophysiology ในระดับ intravascular, endothelial dysfunction และ smooth muscle cell มาเป็นการศึกษาภาวะพันธุกรรมพื้นฐาน เช่น BMPR-2, AL1, HIT ซึ่งอาจเกี่ยวกับ idiopathic pulmonary hypertension ตลอดจนมุมมองในการจัดรูปแบบใหม่ๆ เพื่อให้สามารถครอบคลุม clinical manifestation ต่างๆ ใน CHD เช่นการใช้ pre-tricuspid และ post-tricuspid shunt concept ทำให้เราสามารถเข้าใจมากขึ้นถึงการปรับตัวของ right และ left ventricle ในทั้งสองกรณี และ clinical manifestation ที่ต่างกัน การปรับเปลี่ยนมุมมองของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด bidirectional cavopulmonary anastomosis หรือ Fontan ว่ามีภาวะ PAH ร่วมด้วยได้ และการแปรผล acute vasodilator testing สำหรับ two ventricle repair ก็ทำให้เราสามารถเลือกคัดกรองผู้ป่วยสำหรับการผ่าตัดที่ดีขึ้น

คำแนะนำในการรักษา PAH จากการประชุม 4<sup>th</sup> World symposium on pulmonary hypertension ที่ เมือง Dana Point ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อต้นปี ค.ศ. 2008 โดยใช้ definition ของ PAH ที่ปรับปรุงใหม่เทียบกับ tricuspid jet velocity ที่การปรับ grading system ACCP (American College of chest physician) และถูกสรุปเป็นแผนภูมิที่เข้าใจง่ายขึ้น โดยมี classification ที่ละเอียดมากขึ้นของผู้ป่วย CHD ไว้โดยเพิ่มเติมข้อมูลของผู้ป่วยเด็ก รวมทั้ง pharmacokinetic study ของยา bosentan ในเด็ก สุดท้ายได้แก่การให้การรักษาโดยใช้ pathway carbamyl phosphate synthetase ซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างการทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กไทยอยู่

ตารางที่ 7 สรุปการใช้ยาสำหรับ acute management of pulmonary hypertension

Drug Combination	ข้อบ่งชี้	ผลข้างเคียง
nitric oxide $\leq$ 20 ppm + iloprost ใช้เป็น step ไป (เริ่มจาก 2.5 , 5, 10 $\mu$ g) inhalation	ช่วงหลังการผ่าตัดหัวใจหรือระหว่างที่มีอาการของ pulmonary hypertension ที่รุนแรง ร่วมกับ supportive อื่นๆ เช่นการปรับ ventilator ยังสามารถใช้ iloprost ได้ ในช่วงที่ลด dose iNO ที่ต่ำกว่า 20 ppm เพื่อป้องกันการ rebound	PO <sub>2</sub> อาจลดลงได้จากการ interfere ventilation ช่วงสั้นๆ ระหว่างการพ่นยา ควรใช้เครื่องพ่นชนิด ultrasonic nebulizer เช่น iNeb หรือ Omron
nitric oxide $\leq$ 20 ppm + sildenafil(0.25-0.5 mg/kg/dose ถ้าเป็น low dose regimen ถ้าเป็น high dose ให้ได้ถึง 8-10 mg/kg/dose)	ช่วยในการลด dose iNO หลังจากเริ่มมี ventilation perfusion ที่ดีขึ้นแล้วในวันที่ 2-3 หลังผ่าตัด	ไม่ควรเริ่มใช้ sildenafil ทันทีหลังผ่าตัดถ้ามีภาวะ hypoxia เพราะในระยะแรกผู้ป่วยจะยังมีปัญหา ventilation อาจทำให้มีการลดลงของ PO <sub>2</sub> ได้จาก intrapulmonary shunt ที่เพิ่มขึ้น
nitric oxide 20-40 ppm + iloprost IV (1-5 ng/kg/min)	ผู้ป่วยอาการรุนแรงและมี unstable hemodynamic เกินกว่าที่ให้ยาพ่นได้ อาจให้ iloprost ทาง central line หรือ drip เข้าทาง pulmonary artery catheter ได้เพื่อลด systemic side effect (hypotension)	การให้ iNO 20-40 ppm ไม่ได้มีข้อพิสูจน์ว่าผู้ป่วยจะมีการตอบสนองที่ดีกว่าขนาด <20 ppm ควรพิจารณาให้ยา combination ถ้าต้องให้ iNO dose สูงและควรคำนวณค่า oxygen index ตลอดเวลา และควรมี

		การวัดค่า pulmonary artery pressure โดยตรง เช่นการใช้ PA catheter คู่กับ LA pressure
iloprost 2.5-5 µg/inhalation 4-6 ครั้งต่อวันร่วมกับ beraprost (1-4µg/kg/day) milrinone IV 0.75 µg/kg IV load และตามด้วย 0.75 µg/kg/min	severe pulmonary hypertension ที่มีอาการ right heart failure ไม่ว่าจะต้องใช้เครื่องช่วยหายใจหรือไม่ก็ตามในกรณีที่ไม่สามารถใช้ iNO หรือไม่สามารถใช้ iloprost ได้นาน มีการศึกษาการใช้ beraprost sodium (1 mcg/kg/dose) เพื่อช่วยในการลด PVR โดยได้ผลดีเทียบกับ iNO <sub>(40)</sub>	การพ่นยาวันละหลายหนควรมีเครื่องพ่นชนิด ultrasonic nebulizer เช่น iNeb หรือ Omron
Bosentan	2 ถึง 4 มก ต่อน้ำหนักตัว กก	ได้ผลตั้งแต่ 10 นาที จนถึง 3 ชั่วโมง
L-Citrulline	ยาวิจัยแอล-ซิทรูลีนหรือยาหลอกทางหลอดเลือดดำแบบฉีด ครั้งเดียวขนาด 150 mg/kg. และตามด้วยการให้ยาหยดอย่างต่อเนื่องภายหลังผ่าตัดในปริมาณ 9 mg/kg/hr	ยาวิจัย

## เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. Steinhorn RH, Fineman JR. The pathophysiology of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Artificial Organs* 1999; 23:970-974.
2. Clabby ML, Canter CE, Moller JH, Bridges ND. Hemodynamic data and survival in children with pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1997; 554-60.
3. Bandla HPR, Hopkins RL, Beckerman RC, Gozal D. Pulmonary risk factors compromising postoperative recovery after surgical repair for congenital heart disease. *Chest* 1999; 116: 740-747.
4. Gorenflo M, Nelle M, Schnabel A, Ullmann MV. Pulmonary hypertension in infancy and childhood. *Cardiol Young* 2003; 13: 219-27.
5. 4<sup>th</sup> World symposium on pulmonary arterial hypertension (only schedule)  
: [www.4thworldsymposium.com/meeting.php](http://www.4thworldsymposium.com/meeting.php)
6. Posteraro A, Salustri A, Trambaiolo P, Amici E, Gambelli G. Echocardiographic estimation of pulmonary pressures. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006 Jul;7(7):545-54.
7. Lanzarini L, Fontana A, Lucca E, Campana C, Klersy C Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from Doppler analysis of tricuspid regurgitant velocity spectrum in patients with chronic heart failure *J Heart lung transplant* 2007 ; 26: 927-34.
8. Lanzarini, L, Fontana A, Campana C, Klersy C Two Simple Echo-Doppler Measurements Can Accurately Identify Pulmonary Hypertension in the Large Majority of Patients With Chronic Heart Failure *J Heart Lung Transplant* 2005;24:745-5.
9. Angtuaco SSO. The right heart in congenital heart disease. *Semina Respir Crit Care Med* 2003; 24: 307-14.
10. Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: The unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 89: 34-8.
11. Haworth SG. Pathobiology of pulmonary hypertension in infants and children. *Prog Ped Card* 2001; 12: 249-69.

12. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, Connelly MS, Webb GD, Liu P, McLaughlin PR, Siu SC Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 1999 Sep 15;84(6):677-8
13. Beghetti M Congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol.* 2004;23(2):273-81.
14. Adapted from Badesch D, Abman SH, Simonneau G, Lewis J, Rubin LJ, McLaughlin VV Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2007; 131:1917–1928.
15. Atz AM, Adatia I, Lock JE, Wessel DL. Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 813-9.
16. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2003; 24: 356-65
17. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, Khowsathit P. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009.
18. Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2007.
19. Hallioglu O, Dilber E, Alpay 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: 1007–9.
20. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111:3105-3111.
21. Outcome of cardiac surgery in congenital heart disease patients with pulmonary hypertension : Thailand Experience 2005 : Abstract presentation at Shiang Hai Children Hospital symposium on critical in congenital heart disease.
22. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, Israël-Biet D, Dignat-George F, Peyrard S (Circulating Endothelial Cells A New Candidate Biomarker of Irreversible Pulmonary Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease *Circulation.* 2009;119:374-381.

23. Takahashi K, Mori Y, Yamamura H, Nakanishi T, Nakazawa M. Effect of beraprost sodium on pulmonary vascular resistance in candidates for a Fontan procedure: a preliminary study. *Pediatr Int.* 2003.
24. Beghetti M, Aggoun Y, Da Cruz E. Nitric oxide precursors and congenital cardiac surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline. Definition of pulmonary hypertension in Fontan circulation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006
25. Gamillscheg A, Zobel G, Urlesberger B, Berger J, Dacar D, Stein JI, Rigler B, Metzler H, Beitzke A. Inhaled nitric oxide in patients with critical pulmonary perfusion after Fontan-type procedures and bidirectional Glenn anastomosis. *J. of Cardiovascular Surgery* 1997; 113:435-442.
26. Lee JE, Simon C, Hillier SC, Chad A, Knoderer CA Use of Sildenafil to Facilitate Weaning From Inhaled Nitric Oxide in Children With Pulmonary Hypertension Following Surgery for Congenital Heart Disease *J ournal of Intensive Care Medicine* 2008; 23:329-33
27. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, Niedermeyer J, et al. A Comparison of the Acute Hemodynamic Effects of Inhaled Nitric Oxide and Aerosolized Iloprost in Primary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 176–82).
28. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Michel Berner M, Jaeggi E, Kalangos A, Friedli B, Beghetti M. Inhaled Nitric Oxide Versus Aerosolized Iloprost in Secondary Pulmonary Hypertension in Children With Congenital Heart Disease Vasodilator Capacity and Cellular Mechanisms. *Circulation* 2001; 103: 544-8.
29. Rellia TK, Thanopoulos A, Tsourelis L, Zarkalis D, Sfyarakis P, Antoniou T. Inhaled iloprost controls pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass. *CAN J ANESTH* 2002; 49: 963–7.
30. Sablotzki A, Czeslick E, Schubert S, Friedrich I, Mühling J, Dehne M, Grond S, et al. Iloprost improves hemodynamics in patients with severe chronic cardiac failure and secondary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 14-19.
31. Schulze-Neick I, Hartenstein P, Jia Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hubler M, Butrous G, Petros A, Lange P, Redington AN. Intravenous Sildenafil Is a Potent Pulmonary Vasodilator in Children With Congenital Heart Disease. *Circulation* 2003;108[suppl II]: II-167-II-173.

32. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, et al. Oral Sildenafil as Long-Term Adjunct Therapy to Inhaled Iloprost in Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-64.
33. B Leuchte H, Schwaiblmair M, Baumg RA. Hemodynamic Response to Sildenafil, Nitric Oxide, and Iloprost in Primary Pulmonary Hypertension. *CHEST* 2004; 125: 580–6.
34. Beghetti M, Hoeper MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, Humbert M. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res.* 2008 Aug;64(2):200-4.
35. Beghetti M, , Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, ,Fraisie A, et al Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study : in review for *J Pediatr*
36. Barr FE, Beverley H, VanHook K, Cermak E, Christian K, Drinkwater D,Dyer K, Raggio N, Scott N, Moore J, Christman B, Summar M. Effect of Cardiopulmonary Bypass on Urea Cycle Intermediates and Nitric Oxide Levels after Congenital Heart Surgery. *J Pediatrics* 142:26-30, 2003.
37. Genetic variation in the mitochondrial enzyme carbamyl-phosphate synthetase I predisposes children to increased pulmonary artery pressure following surgical repair of congenital heart defects: a validated genetic association study. Canter JA, Summar ML, Smith HB, Rice GD, Hall LD, Ritchie MD, Motsinger AA, Christian KG, Drinkwater DC Jr, Scholl FG, Dyer KL, Kavanaugh-McHugh AL, Barr FE.*Mitochondrion.* 2007 May;7(3):204-10.
38. Barr FE, Tirona RG, Taylor MB, Rice G, Arnold J, Cunningham G, Smith HAB, Campbell A, Canter JA, Christian KG, Drinkwater DC, Scholl F, Kavanaugh-McHugh A, Summar ML. Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Citrulline in Children Undergoing Congenital Heart Surgery: A Potential Therapy for Postoperative Pulmonary Hypertension. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2007; 134: 319-326.
39. Phase II/III Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Clinical Trial to Determine the Safety and Efficacy of Intravenous L-Citrulline Versus Placebo in Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass. (trial in Feb 2009 onward).

40. Durongpisitkul K, Laoprasitiporn D, Layangool T, Sittiwankul R, Panamonta M, Mokrapong P. Comparison of the acute pulmonary vasodilating effect of beraprost sodium and nitric oxide in congenital heart disease : Thailand Multicenter Study. *Circ J* 2005; 69: 61-4.