

Nghiên cứu điểm thuốc vận mạch - cường tim sau phẫu thuật thay van hai lá

Studying vasoactive-inotrop score after mitral valve replacement

Nguyễn Quang Huy, Kiều Văn Khương

Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá điểm thuốc vận mạch - cường tim (VIS) sau phẫu thuật thay van hai lá và giá trị tiên lượng của VIS. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang 67 bệnh nhân được phẫu thuật thay van hai lá. Tính giá trị trung bình điểm thuốc vận mạch - cường tim lớn nhất trong 24 giờ đầu (VISmax) khi về hồi sức, so sánh giá trị tiên lượng với các yếu tố tiên lượng tử vong. **Kết quả và kết luận:** VISmax trung bình: 8,3; VISmax có diện tích dưới đường cong 0,997. VISmax khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm có và không có biến chứng sau phẫu thuật thay van hai lá. Điểm cut-off 32,5 với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 98,4%. VISmax có diện tích dưới đường cong lớn nhất trong các yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân sau phẫu thuật thay van hai lá.

Từ khóa: Thay van 2 lá, điểm thuốc vận mạch - cường tim.

Summary

Objective: To evaluate on vasoactive - inotrop score (VIS) change and mortality rate predicted value of VIS after mitral valve replacement. **Subject and method:** Prospective, cross-sectional descriptive study was carried out on 67 mitral valve replacement patients. Calculation mean value of maximum VIS parameter in the first 24 hours after surgery and assess mortality predicted factors in hospital. **Result and conclusion:** Mean VISmax was 8.3, VISmax was significant different between complicated group and uncomplicated group after mitral valve replacement. Area under curve of VISmax was 0.997. Cut-off point value was 32.5 with Se 100% and Sp 98.4%. Area under curve of VISmax was a predicted factor in mortality after mitral valve replacement.

Keywords: Mitral valve replacement, vasoactive - inotrop score.

1. Đặt vấn đề

Bệnh nhân hồi sức có nhiều nguy cơ và tỷ lệ tử vong cao vì vậy đã có nhiều thang điểm để tiên lượng như: The Simplified Acute Physiological Score (SAPS II/III), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) và Acute

Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II). Tuy nhiên các thang điểm tiên lượng bệnh nhân sau phẫu thuật tim chưa nhiều, một trong những thang điểm được ưa dùng và có mối liên quan chặt chẽ với tỷ lệ tử vong, các biến chứng sau phẫu thuật tim là thang điểm thuốc vận mạch - cường tim (Vasoactive - Inotropic Score: VIS) [2]. Trong và sau phẫu thuật tim dưới tuần hoàn ngoài cơ thể, các rối loạn huyết động sau mổ thường nặng nề nhất vào thời điểm 6 giờ kể từ khi về Khoa Hồi sức và

Ngày nhận bài: 22/7/2019, ngày chấp nhận đăng: 14/8/2019

Người phản hồi: Nguyễn Quang Huy,

Email: nguyenguanghuy910@gmail.com - BV Quân Y 103

thường hồi phục sau 24 giờ. Chỉ định sử dụng các thuốc vận mạch, cường tim để đảm bảo duy trì huyết động, tưới máu mô đầy đủ theo đích điều trị. Nếu dùng thuốc vận mạch - cường tim càng lâu thì chứng tỏ chức năng tim mạch càng kém, có thể ảnh hưởng đến chức năng các tạng và khả năng hồi phục khó khăn hơn. VIS là tổng điểm của các thuốc vận mạch, cường tim. Liều càng cao thì điểm VIS càng cao. Đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của thang điểm VIS trên trẻ em nhưng nghiên cứu trên người lớn rất ít [3]. Vì vậy chúng tôi nghiên cứu vai trò điểm thuốc vận mạch - cường tim sau phẫu thuật thay van hai lá ở người lớn nhằm mục tiêu: *Đánh giá điểm thuốc vận mạch - cường tim sau phẫu thuật thay van hai lá. Giá trị tiên lượng điểm thuốc vận mạch - cường tim sau phẫu thuật thay van hai lá.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 67 bệnh nhân được phẫu thuật (PT) thay van hai lá (VHL) tại Trung tâm Tim mạch - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 4/2017 đến tháng 1/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân có chỉ định thay VHL.

Tuổi > 18 và < 80.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Dùng thuốc độc với cơ tim trước đó: Hoá chất điều trị ung thư, uống rượu.

Hội chứng chuyển hoá trước PT.

Bệnh nhân đã ghép tim hoặc được hỗ trợ tuần hoàn ngoài cơ thể trước đó.

Bệnh nhân không hoàn thiện bệnh án nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Khám lâm sàng, cận lâm sàng trước và sau PT cho tất cả các bệnh nhân:

Trước PT: Đánh giá các đặc điểm chung: Tuổi, giới tính, phân độ suy tim theo chức năng của NYHA (Hiệp hội Tim mạch New York), Euro Score, phân suất tổng máu thất trái trước PT (TM_EF), biên độ vận động vòng van ba lá thì tâm thu trước PT (TM_TAPSE) trên siêu âm tim qua thành ngực.

Sau PT: Đánh giá thời gian tuần hoàn ngoài cơ thể (TG_THNCT), thời gian kẹp động mạch chủ (TG_KĐMC), thời gian thông khí nhân tạo ở hồi sức (TG_TKHS), hội chứng cung lượng tim thấp và tỷ lệ tử vong tại bệnh viện.

Bệnh nhân được PT thay VHL đơn thuần hoặc kết hợp thay VĐMC theo quy trình gây mê hồi sức, quy trình phẫu thuật của Trung tâm Tim mạch - Bệnh viện Trung ương Huế.

Các chỉ số đo được qua catheter swan-ganz [1]:

Chỉ số tim (CI).

Áp lực động mạch phổi bít (PAOP).

Áp lực động mạch phổi thì tâm thu (PAPs).

2.2.2. Một số định nghĩa dùng trong nghiên cứu

VIS = dopamin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$) + dobutamin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$) + $100 \times$ epinephrin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$) + $50 \times$ levosimendan ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$) + $10 \times$ milrinone ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$) + $100 \times$ noradrenalin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$) + $10000 \times$ vasopressin (UI/kg/phút), VISmax là liều cao nhất trong 24 giờ đầu sau mổ [2], [4].

Bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc tăng sức bóp khi CI < $1,8\text{L}/\text{m}^2/\text{phút}$ hoặc CI < $2\text{L}/\text{phút}/\text{m}^2$ kèm hạ huyết áp (huyết áp động mạch trung bình < 65mmHg). Thuốc tăng sức bóp được chỉ định đầu tiên là dobutamin, tiếp theo là milrinone. Tuy nhiên khi kết hợp cả hai mà huyết áp động mạch trung bình hoặc CI không tăng thì thay dobutamin bằng noradrenalin. Dobutamin bắt đầu với liều $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ điều chỉnh dần để đạt chỉ số huyết động mong muốn, tăng dần đến liều $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$. Trường hợp nhịp tim nhanh (nhịp tim > $110\text{ck}/\text{phút}$ hoặc tăng > 15% so với giá trị của

liều trước đó) thì giảm liều dobutamin. Milrinone dùng liều 0,375 - 0,75µg/kg/phút. Nếu cả dobutamin và milrinone mà tim vẫn co bóp kém thì dùng thêm adrenalin (0,04 - 0,1µg/kg/phút) [4], [5].

Noradrenalin liều 0,04 - 0,5µg/kg/phút khi có biểu hiện giãn mạch. Khi dùng noradrenalin mà không đạt được đích huyết động thì có thể kết hợp với vasopressin liều ban đầu 1UI/giờ tăng dần đến 4UI/giờ để đạt đích. PAOP duy trì 8 - 12mmHg, hội chứng cung lượng tim thấp thì duy trì 10 - 15mmHg [4], [5].

Các kết quả không mong muốn:

Tử vong tại viện trong 30 ngày.

Hội chứng cung lượng tim thấp: Theo định nghĩa Lomivorotov [6]:

CI < 2L/phút/m².

Huyết áp động mạch thì tâm thu < 90mmHg.

Dấu hiệu giảm tưới máu mô:

Rối loạn ý thức: Kích thích, lẫn lộn...

Thiểu niệu: Nước tiểu < 20mL/giờ hoặc < 0,5mL/kg/giờ.

Giảm tưới máu da: Da lạnh, dấu hiệu đở đầy mao mạch chậm (> 4,5 giây).

Lactate máu động mạch > 2mEq/L.

Thiếu máu não, chảy máu não: Đánh giá ý thức, tổn thương thần kinh khu trú và chụp cắt lớp vi tính sọ não.

Tổn thương thận: Theo phân loại RIFLE.

Chảy máu: Số lượng nhiều phải truyền máu hoặc phải phẫu thuật cầm máu.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập, xử lý bằng phần mềm SPSS 20. Các trị số biểu thị bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn: $\bar{X} \pm SD$, và giá trị lớn nhất - nhỏ nhất.

Phân tích hồi quy đa biến xác định mức ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc, xác định hệ số tương quan.

Tính diện tích dưới đường cong, so sánh VISmax với các yếu tố tiên lượng.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung

	Nhóm chung (n = 67)	Nhóm có biến chứng (n = 10)	Nhóm không biến chứng (n = 57)	p
Tuổi (năm)	45,5 ± 10,7	47,6 ± 8,2	45,1 ± 11,1	>0,05
Giới (nam/nữ)	15/52	2/8	13/44	>0,05
NYHA	2,7 ± 0,5	2,8 ± 0,4	2,7 ± 0,5	>0,05
Euro Score	2,3 ± 1,3	3,1 ± 1,4	2,2 ± 1,2	<0,05
TM_EF (%)	52,7 ± 9,9	52,3 ± 7,2	53,7 ± 8,2	>0,05
TM_TAPSE (mm)	19,2 ± 4	18 ± 4	19,7 ± 3,3	>0,05
TG_THNCT (phút)	117,4 ± 70,6	121 ± 51	113 ± 59	>0,05
TG_KĐMC (phút)	79,9 ± 38,9	85,6 ± 49,1	78,7 ± 34,6	>0,05
TG_TKHS (phút)	157,2 ± 33,4	154 ± 42,7	160 ± 25,7	>0,05

VISmax (lớn nhất - nhỏ nhất)	8,3 (85 - 0)	24,5 (85 - 0)	5,4 (40 - 0)	<0,05
------------------------------	--------------	---------------	--------------	-------

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi, giới tính, NYHA, TM_EF, TM_TAPSE, thời gian tuần hoàn ngoài cơ thể, thời gian kẹp động mạch chủ, thời gian thông khí nhân tạo ở hồi sức giữa hai nhóm. Trong khi đó sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về EuroScore và VISmax.

Bảng 2. So sánh VISmax ở các bệnh nhân có và không có biến chứng

Biến chứng		Điểm VIS max			p
		0 - 15 (n = 57)	16 - 45 (n = 7)	> 45 (n = 3)	
Biến chứng chung	Có (n, %)	6 (10,5)	1 (14,3)	3 (100)	<0,05
	Không (n, %)	51 (89,5)	6 (85,7)	0 (0)	
Tổn thương não	Có (n, %)	0/0	1 (14,3)	0 (0)	<0,05
	Không (n, %)	57 (100)	6 (85,7)	3 (100)	
Tử vong	Có (n, %)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	<0,05
	Không (n, %)	57 (100)	7 (100)	0 (0)	
Tổn thương thận	Có (n, %)	3 (5,3)	1 (14,3)	3 (100)	<0,05
	Không (n, %)	54 (94,7)	6 (85,7)	0 (0)	
Hội chứng cung lượng tim thấp	Có (n, %)	1 (1,7)	1 (14,3)	1 (33,3)	<0,05
	Không (n, %)	56 (98,3)	6 (85,7)	2 (66,7)	
Chảy máu	Có (n, %)	0/0	1 (14,3)	1 (33,3)	<0,05
	Không (n, %)	57 (100)	6 (85,7)	2 (66,7)	

Nhận xét: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm điểm VISmax về tỷ lệ có biến chứng/ không có biến chứng ở các nhóm điểm VISmax.

Bảng 3. Ảnh hưởng của các yếu tố tiên lượng đến tỷ lệ tử vong

Yếu tố tiên lượng	Hệ số tương quan	p	R ²
Tuổi	0,095	>0,05	0,627
NYHA	0,037	>0,05	
Euro Score	0,031	>0,05	
TM_EF	0,177	>0,05	
TM_TAPSE	0,093	>0,05	
T0_PAPS	0,138	>0,05	
T0_PAOP	0,019	>0,05	
VISmax	0,747	<0,05	

Nhận xét: VISmax có ý nghĩa tiên lượng tử vong ($p < 0,05$, hệ số tương quan = 0,747). Chỉ số R² trong phương trình hồi quy đa biến là 0,627 có nghĩa các yếu tố tiên lượng tử vong ảnh hưởng đến 62,7% tỷ lệ tử vong của bệnh nhân sau mổ.

Bảng 4. Diện tích dưới đường cong của các yếu tố tiên lượng tử vong

Yếu tố tiên lượng	Diện tích dưới đường cong
Tuổi	0,711
NYHA	0,648

Euro Score	0,729
EF trước mổ	0,333
TAPSE trước mổ	0,094
PAPs trước gây mê	0,883
PAOP trước gây mê	0,911
VISmax	0,997

Nhận xét: VISmax có diện tích dưới đường cong lớn hơn các yếu tố tiên lượng khác, có ý nghĩa tiên lượng tử vong sau PT thay van hai lá. Điểm cut-off của VISmax = 32,5 có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 98,4%.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung

Các yếu tố: Tuổi, giới tính, NYHA, TM_EF, TM_TAPSE, thời gian tuần hoàn ngoài cơ thể, thời gian kẹp động mạch chủ, thời gian thở máy ở hồi sức không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có và không có biến chứng.

EuroScore trung bình của các bệnh nhân là $2,3 \pm 1,3$, trong khi đó của nhóm có biến chứng là $3,1 \pm 1,4$ và không có biến chứng là $2,1 \pm 1,2$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p < 0,05$. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Koponen [4], điểm Euro Score ở nhóm chung, nhóm không biến chứng và có biến chứng theo thứ tự lần lượt là 2,1, 2,0 và 3,2. Sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm có và không có biến chứng. Hiện nay Euro Score thường dùng dự báo nguy cơ gây mê, tử vong sau PT, thời gian thông khí kéo dài, thời gian nằm viện trong PT tim chung như bắc cầu nối động mạch vành. Tuy nhiên, Euro Score dự báo không tốt nguy cơ tử vong ở BN PT bệnh tim mắc phải [7].

4.2. Thay đổi điểm thuốc vận mạch - cường tim sau phẫu thuật thay van hai lá

Điểm VISmax trung bình của các BN là 8,3, của nhóm có biến chứng là 24,5 và nhóm không có biến chứng là 5,4 ($p < 0,05$). Garcia cũng cho kết quả tương tự với giá trị trung bình của VISmax lần lượt là 6, 7,5, 5 [2]. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không có biến chứng. Sự khác biệt này phản ánh giá trị của

thang điểm VISmax sau phẫu thuật 24 giờ đầu. Nếu VISmax càng cao thì chứng tỏ huyết động của bệnh nhân sau phẫu thuật càng kém, điều này sẽ ảnh hưởng đến cung lượng tim và gây ra nhiều biến chứng [2]. Các giá trị VISmax trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Garcia do bệnh nhân của chúng tôi lớn tuổi hơn nhiều (45,5 so với 14,9) và thời gian kẹp động mạch chủ lâu hơn (79,9 phút so với 40 phút) vì vậy đã ảnh hưởng đến chức năng tim sau phẫu thuật. Hiện nay chưa có hướng dẫn phân loại dự đoán tốt cho phẫu thuật bệnh tim mắc phải. Ngoài ra dùng bảng điểm đánh giá cho BN không phải PT tim hoặc PT tim trẻ em ít giá trị khi áp dụng cho PT tim người lớn. Việc dùng điểm VISmax dự báo kết quả xấu là một bước quan trọng hướng tới xây dựng bảng điểm chuyên biệt đánh giá những yếu tố nguy cơ ở các BN phẫu thuật tim [8].

Tỷ lệ các bệnh nhân có biến chứng với các bệnh nhân không có biến chứng của cả 3 nhóm VISmax khác nhau có ý nghĩa thống kê. Đặc biệt nhóm VISmax > 45 có tỷ lệ biến chứng rất cao. Điều này cũng phù hợp diễn biến lâm sàng bởi vì chức năng tim của bệnh nhân giai đoạn sớm sau mổ kém cộng với huyết động không ổn định rất dễ ảnh hưởng đến chức năng các cơ quan khác. Koponen chia VISmax thành nhiều nhóm khác nhau, tiền cứu trên 3213 BN thấy kết quả tương tự. Nhóm có VISmax càng cao thì tỷ lệ biến chứng càng nhiều đặc biệt nhóm VISmax > 45 có tỷ lệ biến chứng cao hơn hẳn các nhóm khác và tỷ lệ biến chứng của các nhóm khác nhau có ý nghĩa thống kê [4].

4.3. Giá trị tiên lượng điểm thuốc vận mạch - cường tim sau phẫu thuật thay van hai lá

Bảng 3 nói lên các yếu tố tiên lượng tử vong ảnh hưởng đến 62,7% tỷ lệ tử vong của bệnh nhân sau phẫu thuật, còn lại 37,3% là do các yếu tố ngoài mô hình phân tích hồi quy đa biến. Trong các yếu tố tiên lượng tử vong thì VISmax có ý nghĩa trong mô hình ($p < 0,05$) và hệ số tương quan cao nhất (0,747) tức là có ảnh hưởng nhiều nhất đến sự thay đổi tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân sau PT thay van hai lá.

VISmax có diện tích dưới đường cong lớn nhất trong các yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân sau phẫu thuật thay van hai lá (0,997). Điểm cut-off 32,5 với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 98,4%. Garcia RU (2015) [2] nghiên cứu tiên lượng tử vong ở 149 BN từ 10 - 18 tuổi (trung bình 14,9 tuổi) được PT thay van tim, thấy VISmax với diện tích dưới đường cong 0,636 và VISmax có giá trị tiên lượng tử vong. Điểm VISmax $> 4,75$ trong 24 giờ đầu sau mổ có ý nghĩa tiên lượng kết cục tồi (độ nhạy trung bình, độ đặc hiệu 91%). Kim JW (2015), nghiên cứu 126 BN, từ 1-90 ngày tuổi thấy VISmax có giá trị tiên lượng tử vong sớm sau PT tim, điểm cut-off 12,5 có độ nhạy 83,3% và độ đặc hiệu 85,3% [9]. Điểm cut-off của chúng tôi cao hơn cao các nghiên cứu khác do số lượng bệnh nhân của chúng tôi ít hơn (67 bệnh nhân) thêm vào nữa các hỗ trợ cơ học (bóng đối xung động mạch chủ, oxy hoá ngoài cơ thể) là các thiết bị đắt tiền có xu hướng sử dụng muộn hơn mà thay vào đó sử dụng các thuốc co mạch - cường tim trước. Điểm cut-off cao hơn nên độ nhạy, độ đặc hiệu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn (độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 98,4%). Như vậy trong các nghiên cứu hiện nay đều thấy, việc dùng thuốc co mạch - cường tim kéo dài liên quan tới kết cục xấu ngắn hạn sau mổ. Khi so sánh với nhóm BN sơ sinh, nhóm BN thanh niên thì giá trị điểm cắt VISmax ở nhóm BN người lớn cao hơn. Phải chăng, can thiệp phẫu thuật ở nhóm BN người lớn ít phức tạp hơn và thích nghi, đáp ứng tăng co bóp cơ tim sau tuần hoàn ngoài cơ thể tốt hơn ở trái tim trẻ em [10].

5. Kết luận

VISmax trung bình của các bệnh nhân sau phẫu thuật thay VHL là 8,3. VISmax khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm có và không có biến chứng sau phẫu thuật thay van hai lá.

Các yếu tố tiên lượng tử vong ảnh hưởng 62,7% tỷ lệ tử vong của bệnh nhân phẫu thuật thay van hai lá, trong đó VISmax có hệ số tương quan cao nhất (0,747).

VISmax có diện tích dưới đường cong lớn nhất trong các yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân sau phẫu thuật thay VHL (0,997). Điểm cut-off 32,5 có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 98,4%.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2014) *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hồi sức - cấp cứu và chống độc*, tr. 317-331
2. Garcia RU, Walters HL, Delius RE et al (2015) *Vasoactive inotropic score (VIS) as biomarker of short-term outcomes in adolescents after cardiothoracic surgery*. *Pediatr Cardiol* 37(2): 271-277.
3. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA et al (2014) *Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: An analysis from the pediatric cardiac critical care consortium and virtual PICU system registries*. *Pediatr Crit Care Med* 15(6): 529-537.
4. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T et al (2019) *Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery*. *Br J Anaesth* 122(4): 428-436.
5. Bojar RM (2011) *Perioperative care in adult cardiac surgery*, 5th ed. Wiley-Blackwell, West Sussex.
6. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY et al (2017) *Low cardiac output syndrome after cardiac surgery*. *Journal of cardiothoracic vascular anesthesia* 31(1): 291-308.
7. Nashef SAM, Roques F, Michel P et al (1999) *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)*. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*: 169-213.

8. Poterucha JT, Vallabhajosyula S, Egbe AC et al (2019) *Vasopressor magnitude predicts poor outcome in adults with congenital heart disease after cardiac surgery*. *Congenit Heart Dis* 14(2): 193-200.
9. Kim JW, Gwak M, Shin WJ et al (2015) *Preoperative factors as a predictor for early postoperative outcomes after repair of congenital transposition of the great arteries*. *Pediatr Cardiol* 36(3): 537-542.
10. Rudolph AM (2009) *Congenital diseases of the heart: Clinicalphysiological considerations, 3rd ed*. Wiley, Chichester, Hoboken.