

## 右心衰竭的评估和管理

### 美国心脏协会的科学声明

得到美国心力衰竭学会和国际心肺移植学会认可

Marvin A. Konstam, MD(主席), Michael S. Kiernan, MD, MS, FAHA,(共同主席), Daniel Bernstein, MD; Biykem Bozkurt, MD, PhD, FAHA; Miriam Jacob, MD; Navin K. Kapur, MD; Robb D. Kociol, MD, MS; Eldrin F. Lewis, MD, MPH FAHA; Mandeep R. Mehra, MD; Francis D. Pagani, MD, PhD, FAHA; Amish N. Raval, MD, FAHA; Carey Ward, MD.

**背景和目的:** 右心衰竭(RHF)的各种原因包括:伴有右心室受累的原发性心肌病、右心室缺血和梗死、容量负荷(与CHD和瓣膜病变相关的心脏病变所致)以及压力负荷(由于肺动脉瓣狭窄或包括左心疾病在内的各种原因引起的肺动脉高压所致)。在这些疾病状态下,进行性的右室功能不全与发病率和死亡率升高相关。本科学声明的目的是对RHF的评估和管理提供指导。

**方法:** 写作组采用系统的文献评价、已发表的翻译和临床研究、临床实践指南、和专家意见/声明以总结现有的证据和确定需要进一步研究的不足的领域。截止至2017年9月,该小组使用MEDLINE、EMBASE和科学网站,排除了常规实验室检测,回顾了最相关的成人医学文献。本文档根据AHA进行组织和分类,以便对当代临床实践推荐提供具体的建议、考虑或参考。

**结果:** 慢性RHF伴有运动耐力降低、功能能力差、心输出量降低、进行性终器官损害(因终器官充血和灌注不足所致)、因营养吸收不良所致的恶病质以及系统性促炎症状。RHF是肺动脉高压患者的主要死因。同样,急性RHF伴有血流动力学不稳定,并且是大面积肺栓塞、右室心肌梗死和心脏手术后休克患者的主要死因。右心功能的评估可能受到其复杂的几何形状的影响。多种血流动力学指标和生化标志物与RHF加重相关,可指导临床评估和治疗决策。还没有针对单纯急性和慢性RHF的药物和机械干预的研究。尚缺乏促进右室功能稳定和恢复的特定治疗。

**结论:** RHF是一种复杂的综合征,包括了各种原因、路径和病理过程。在本科学声明中,我们复习了右室功能不全的原因和流行病学、急性和慢性RHF的病理生理学,并对导致RHF的和由RHF引起的相关情况的管理提供指导。

**关键词:** AHA科学声明, 因果关系, 疾病管理, 心力衰竭, 右心室功能不全。 **缩略语:** 附于正文末。

多年来,对右心室的兴趣和研究曾有间歇性的增高。一个这样的时期是20世纪80年代,随着新型成像技术、先进的手术方法的出现、对右室梗死和缺血的理解加深和对右室血流动力学和心室相互依存的生理研究的加强。现在,在很大程度上对管理肺动脉高压(PH)有了先进的药物,诊断技术以及耐用和临时机械循环支持(MCS)装置的迅猛发展,使得急慢性右心疾病患者的治疗选择增多,预后得到改善,故我们对这个领域再一次产生了浓厚的兴趣。

右心室功能不全(RVD),定义为右室结构或功能异常的证据,与临床预后不良相关,独立于潜在的疾病机制:涵盖了急慢性心衰患者的不同水平的左室射血分数(LVEF),如心脏手术后、急性心梗、CHD及PH。为了将RHF与结构性RVD相区别,我们将RHF定义为伴有由于RVD所至心衰体征和症状的一种临床综合征<sup>1</sup>。RHF是在前负荷充足的情况下,右室不能支持最佳循环所致。本科学声明在如下方面提供循证指导:RVD的病

理生理学、右室功能的评估和评价、RHF的流行病学和预后、急性(ARHF)和慢性(CRHF)的药物和手术治疗、并提出了未来的研究领域。

列于本文档中的推荐和建议/考虑尽可能以证据为基础。截止至2017年5月，我们进行了广泛的文献复习，适当的选择参考文献。搜索限于研究、综述以及在人体进行的并以英文发表的其它证据。此外，本委员会审查了AHA和ACC临床实践指南工作组既往发表的与本主题相关的文件。但是在本文档中选择和发表的参考文献是代表性的但不包括全部。为了给临床医生提供有代表性的证据基础，无论何时认为适当或无论何时发表，我们觉得要保持对研究的批评性评价，并尽可能提供有力的统计数据。

## 写作委员会的组织

委员会是由在心衰的流行病学和病理生理学方面有广泛知识基础的医师组成的，他们具有评估、诊疗和管理RHF患者的专长。作者的专业知识包括一般的心脏病学、先进的心衰和移植心脏病学、心脏外科、介入心脏病学、PH和CHD;有方法学专长的医师也包括在内。委员会包括了来自AHA临床心脏病学委员会、青年心血管病委员会、心血管外科和麻醉委员会、美国心衰学会以及国际心肺移植学会的代表。

## 文档的审查和批准

本文档由5位官方审查员审查，每一位审查员都是由AHA提名的。与企业有关的审查员的所有信息都发布给写作委员会，并在本文档中发表。本文档由AHA的主管部门批准发表。

## 建议/考虑和参考临床实践指南推荐

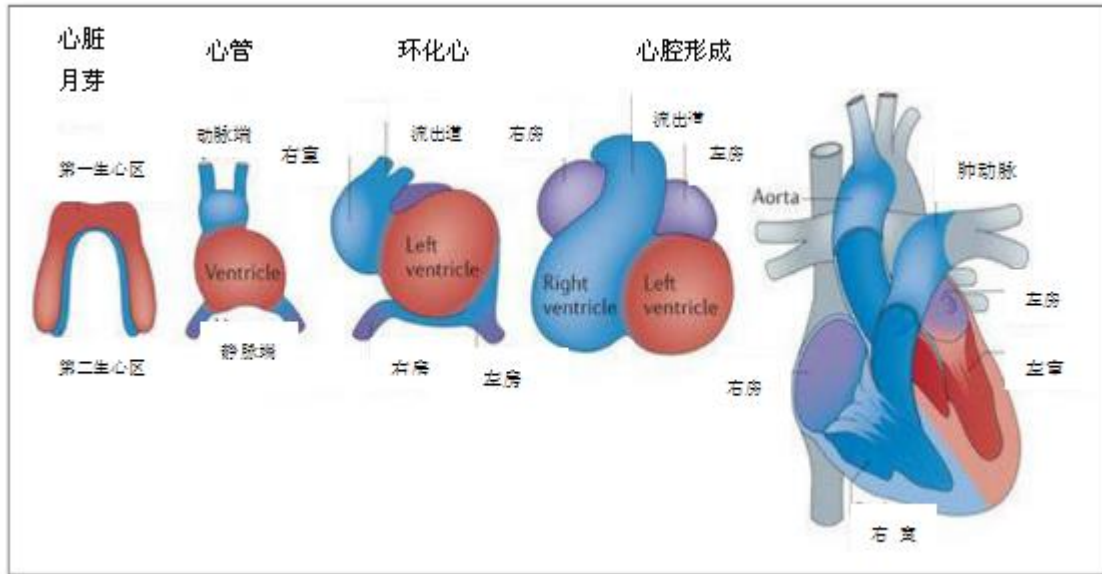
为了确保本文档符合适当的指南陈述而不抢先于那些指南，作者仅选择循证的临床实践推荐的参考文献，并建议读者参考最近发表的临床实践指南陈述，以与现有指南更具体的校准。当证据达不到推荐级别但仍有望对社区提供一些指导时，就包括在建议/考虑中。

## 参考其他指南或声明，本科学声明的范围

本科学声明着重在RHF的评估和管理。在由其他工作组包括ACC/AHA工作组发表的其它临床实践指南和科学声明中，可能已经复习了某些主题。写作委员会认为没有必要重申包含在那些指南中的推荐，而选择代之以提供当前临床实践的建议或考虑，并澄清既往可能存在的差异。

## 右心室的解剖学和胚胎学

几个发育和解剖的特征可区别右室与左室<sup>2,3</sup>。右室和右室流出道起源于第二(前面的)生心区的细胞，而左室和左房起源于第一生心区<sup>4</sup>。第二生心区的识别已经提供了先天性心脏缺损发生的新见识，并可能发现识别不同的细胞间信号通路，和通过右室引起对损伤反应的转录调控，这与左室形成对照<sup>5-8</sup>。胚胎发育的第三周开始，原始心管开始跳动并经历一系列的扭曲和折叠运动产生单一原始的心室，它接受来自单一心房的血液，通过一个称之为永存动脉干的共同流出管射血(图1)<sup>9</sup>。至第4周末，从原始心室层出现一个肌性的心室间隔形成区别右室与左室的最早标志。在第5至第8周之间，永存动脉干内的脊线长成主肺动脉隔，然后与心内膜垫和肌性室间隔融合形成膜性间隔。在第8周末，出现不同的肺循环和体循环。对于胎儿发育的剩余部分，右室将占总心输出量的约60%，通过卵圆孔和动脉导管提供全身灌注。在出生时，假定卵圆孔和动脉导管适当关闭，右室适应仅通过肺循环提供血流。



**图1 心脏的胚胎发生**

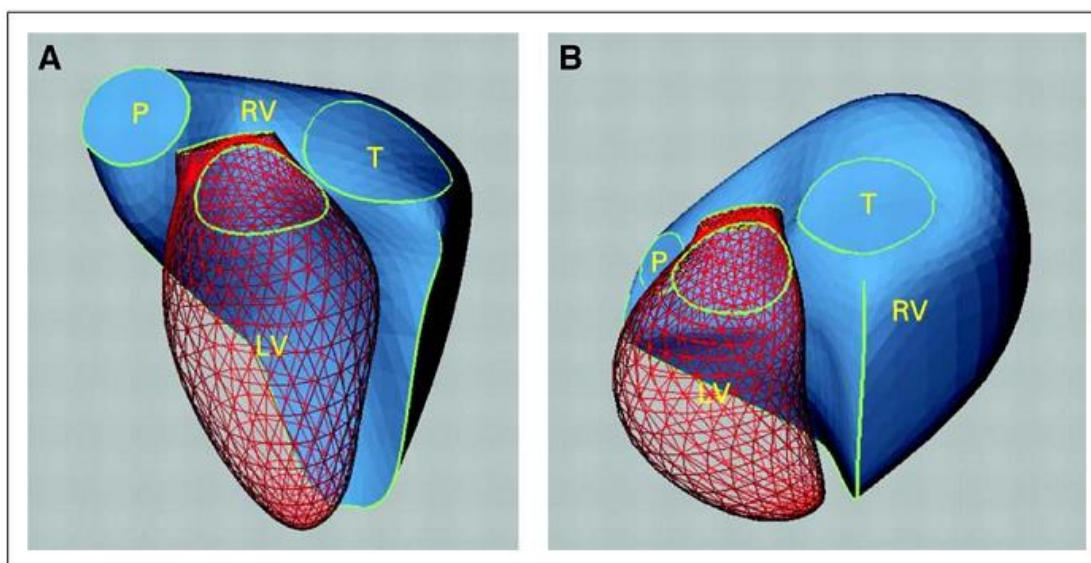
在胚胎发生过程中，前中胚层的早期心脏祖细胞形成第一生心区。第二生心区源自位于第一生心区内侧和前面的咽部中胚层。来自第一生心区的细胞移行到中线形成一个线性心管，为后续心脏生长起支架作用。随着从第二生心区移行来的细胞，心管向后和向前扩展，产生动脉端和静脉端。线性的心管经向右环化，形成原始心室和心房。结果，静脉端向前移动，定位将来适当发育的心腔。心脏成熟包括心室和心房的分隔形成以及瓣膜形成。第一生心区促进左室、右房和左房形成。第二生心区促进右室、流出道、右房和左房的形成。心脏神经嵴细胞从神经管背侧移行到动脉端参与流出道的分开。

经麦克米伦出版公司允许重印。改编自Xin等<sup>9</sup>。Nature Reviews Molecular Cell Biology. Copyright © 2013, Macmillan Publishers Ltd.

解剖学上，右室游离壁是薄(2-3 mm)而有顺应性的，并形成附着于左室的一个半椭圆形<sup>3</sup>(图2)。一个大的静脉流入窦和一个管状的流出道形成一个漏斗样的有很多小梁的右室结构。不像主动脉瓣和二尖瓣共享瓣环，室上嵴是一种右室独有的肌桥，将右室流入道(三尖瓣环)与流出道(肺动脉瓣环)分开。室上嵴与室间隔和右室游离壁共享肌纤维，在收缩时，起着缩拢三尖瓣口的作用，并将右室游离壁拉向室间隔<sup>10,11</sup>。

### 右室的生理学

正常的右室功能取决于全身静脉回流、肺动脉负荷(右室后负荷)、心包顺应性、右室游离壁和室间隔的天然收缩力。生成右室输出量所需能耗仅为左室的 1/6，因为大部分右室搏出功保持着血流前冲力进入高顺应性、低阻力的肺动脉循环。与左室相比，在收缩与舒张期间，右室压力-容积环缺乏收缩和松弛的等容期，峰值收缩压力较低和存在较高的稳态容量，这一差异成为例证<sup>12</sup>。较之左室，右室压力峰值发生在收缩射血期末之前，导致更多的梯形样的右室压力容积环(图 3)<sup>13-15</sup>。



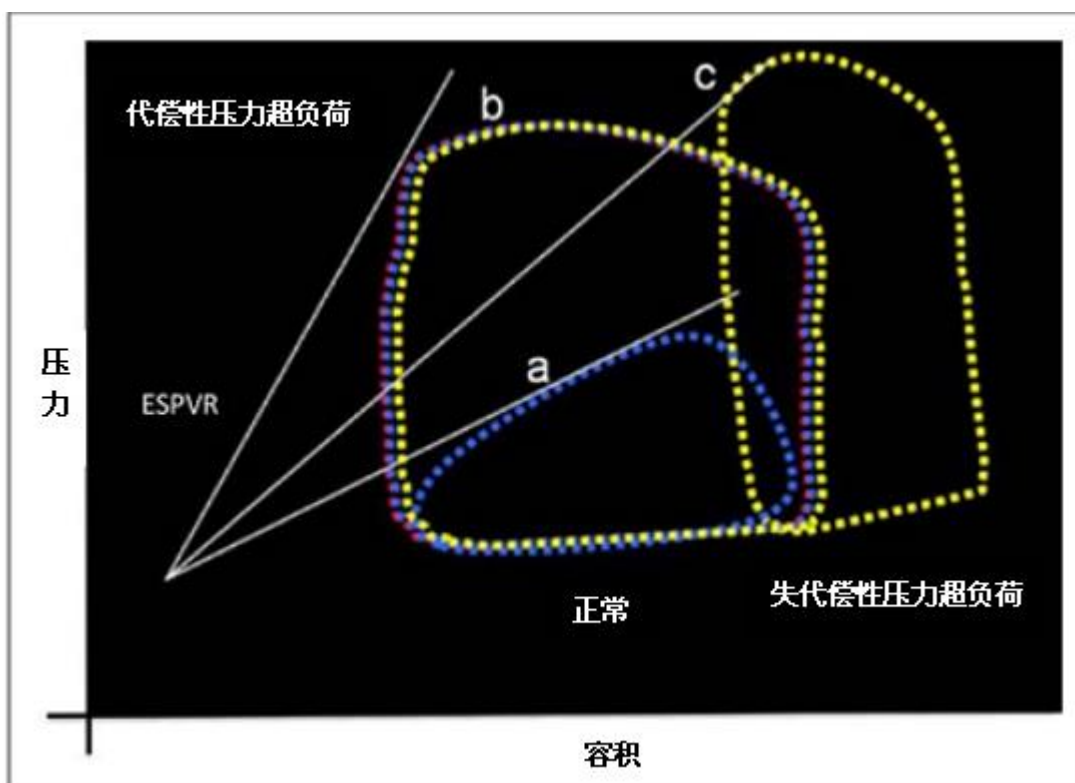
**图2 健康和疾病时的右室几何结构**

正常人右室的三维重建图示其复杂的形状(A)。有疾病的心脏的右室重构可导致显著的形状改变,由慢性容量和压力超负荷引起的右室扩张(B)。红色网格曲面是左心室(LV),固体蓝曲面是右心室(RV)。P=肺动脉瓣;T=三尖瓣。

经BMJ出版集团公司允许,重印自Sheehan and Redington<sup>3</sup>。Copyright © 2008, BMJ Publishing Group, Ltd.

后负荷是正常右室功能的主要决定因素, RVEF 与肺动脉压力成反比<sup>16</sup>。右室的收缩期末压力容积斜率比左室浅,使收缩末压力变化较小,产生较大的收缩末容量变化<sup>17,18</sup>。因此,右室收缩功能对后负荷的变化非常敏感,后负荷的轻微变化即可引起搏出量的较大增加<sup>19,20</sup>(图4)。根据拉普拉斯定律,室壁张力(后负荷)与腔内压力和心室内径成正比,而与心室壁厚度成反比。然而,由于右室的形状为非球形,节段性室壁张力可能变化很大。右室后负荷最恰当的定义是收缩射血期间的右室壁张力,可通过血流阻力和搏动成分的总和来估计<sup>21,22</sup>。右室后负荷常用的测量包括肺动脉收缩期压(PASP)和肺血管阻力(PVR),因为其不引起脉动负荷,故提供右室后负荷的描述不足<sup>22</sup>。当血液从右室射到肺里时,来自肺动脉瓣的前向血流遇到整个肺血管床多个分叉产生的逆向血流波。这种逆向阻抗波可降低前向血流并增高峰值 PASP。

在左心疾病的情况下,左房压力增高可降低肺动脉的顺应性,要比仅根据PVR增高来预测降得更多<sup>24,25</sup>。同样,肺毛细血管楔压(PCWP)的降低则增高肺动脉顺应性,要比仅根据PVR来预测增高更多<sup>26</sup>。因此,左心充盈压的升高直接升高右室后负荷,进而降低肺动脉顺应性,并通过急性血管收缩和慢性血管重构增加肺动脉阻力<sup>22</sup>。



**图 3** 右室(RV)压力-容积(PV)环。

通过一根容量导管获得的右室压力-容积环。白色实线反映由各种负荷情况产生的一系列环的收缩末期压力-容积关系(ESPVR)。ESPVR 线的斜率反映右室收缩末期弹性(Ees)。较陡的斜率代表更高的收缩末期弹性。**a** 环代表正常的右室压力-容积环。较低比例的右室搏出功转向压力产生，较高比例则转向血流动力。在正常状态下，与左室相比，右室等容收缩期相对缺乏。血液从右室高动力喷射进入低压力的肺循环，在左室收缩射血已经结束后，可使右室持续射血至右室松弛。**b** 环代表代偿的慢性高压力的右室。**c** 环从失代偿的高压力右室获得。注意从 **b** 环描述的失代偿的右室收缩末期弹性降低到由 **c** 环描述的失代偿的右室。经允许转自 Friedberg 和 Redington<sup>13</sup>。Copyright © 2014, American Heart Association.

在稳态情况下，如果收缩期末弹性与血管负荷相匹配(由动脉弹性定义)，就能达到最佳的心室效率<sup>16,27-31</sup>(图5)。收缩期末弹性与动脉弹性的比值称之为心室-动脉偶联，即在负荷情况下，考虑心肌收缩力的一个框架。右室功能与后负荷的最佳机械偶联相当于收缩期末弹性与动脉弹性比值1.0，在比值低于0.6-1.0时就发生解偶联<sup>16,29,30</sup>。

当肺动脉收缩压急剧升高时，右室搏出量显著降低，而动脉弹性与收缩期末弹性不成比例地升高。结果，右室功能效率变低，并且为了保持足够的右室输出量，要消耗更多的能量。相反，主动脉收缩压的升高引起左室搏出量轻度降低，从而，维持接近正常的心室-动脉偶联比值。

不像左室的冠脉血流灌注主要是在舒张期，右室冠脉灌注见于收缩期和舒张期。在右室壁内压力升高和系统动脉压降低的情况下，压力超负荷的右室存在发生心肌缺血增高的风险<sup>32,33</sup>。增加右室舒张期末压力的任何过程，均可导致右室冠脉血流的减少，并有可能诱发心内膜下缺血。

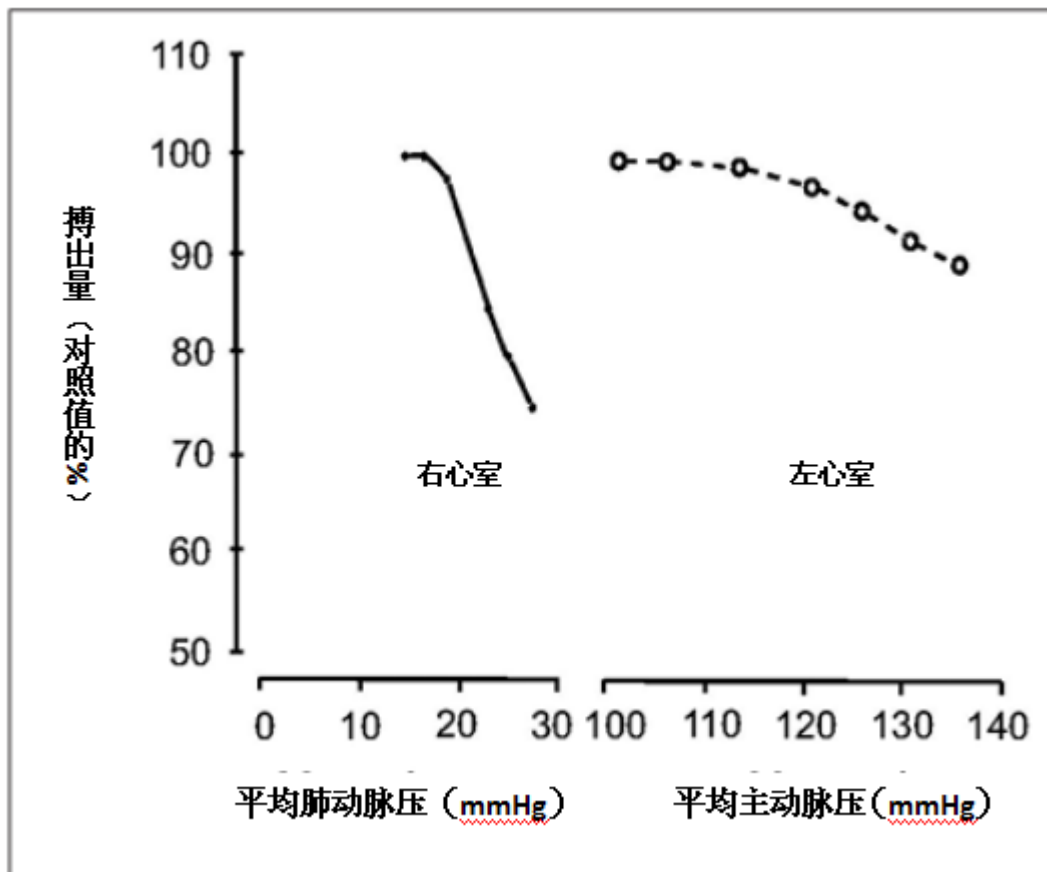
### • RHF的病理生理学

#### 急性右心室衰竭(ARHF)

ARHF可因右室后负荷(在肺栓塞、低氧血症、酸血症时)突然升高或右室收缩力降低(在右室缺血、心肌

炎、心脏术后休克时)而发生。每一种情况都代表独特的右室血流动力学改变。右室与高顺应性、低阻力的肺循环相匹配,适应容量而不是压力变化<sup>2</sup>。在健康人中, PVR<系统血管阻力的1/10。相反,左室与低顺应性、高阻力的系统动脉循环相匹配,更好地适应压力而不是容量的变化。因此,诸如大面积肺栓塞引起的右室后负荷急剧升高,可能突然降低右室搏出量,而右室收缩压增高很少。

右室收缩力的急性降低也可能是由于诸如心肌炎症和缺血这样的机制造成直接心肌损伤引起。右室搏出量降低可引起右室扩张,从而促进三尖瓣反流,后者又加重右室扩张,并驱动对左室充盈的心室相互依赖的影响。心室相互依赖被定义为通过心肌和心包从一个心室直接传递到另一个心室的力量<sup>16</sup>。

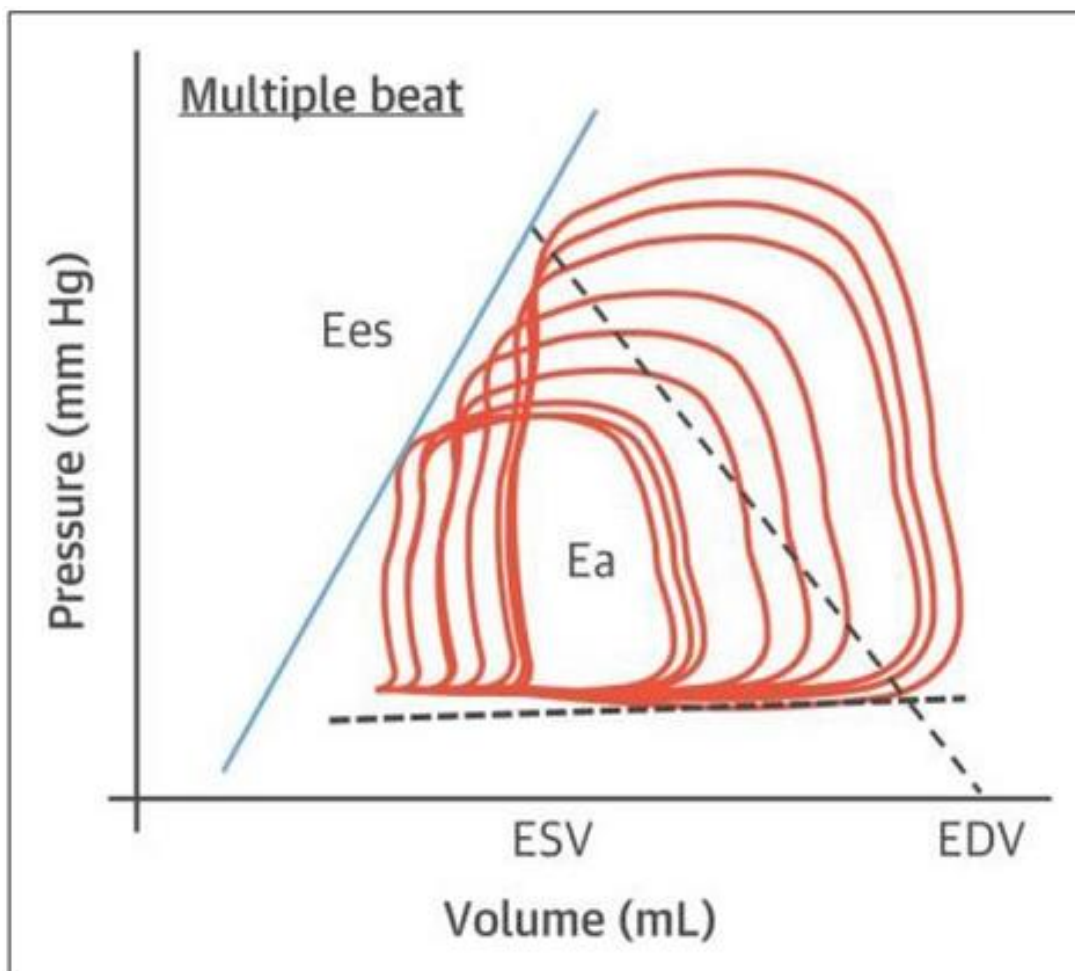


**图4** 右室(RV)与左室(LV)搏出量与后负荷增高的关系

右室和左室对实验性后负荷增高的反应。与见于左室的相似压力增高导致的搏出量少降低相比,右室压力增高引起的搏出量比较急剧的降低。经美国胸科学会许可转载。Copy-right © 2018, American Thoracic Society.

伴随室间隔左移的机械增厚可使左室舒张末期压力增高,左心室跨壁充盈压降低,并阻碍左室舒张期充盈,引起系统性灌注不足<sup>18</sup>(图6)。舒张期相互作用被描述为在一个急剧受限的心包腔内,舒张期膨胀/充盈的心室竞争。收缩期相互作用也存在,因为据估计右室收缩压的20%-40%来自左室收缩<sup>3,34</sup>。

右心充盈压升高还引起冠状窦充血,可降低冠脉血流并可能诱发右室缺血<sup>35,36</sup>。伴有全身静脉充血的右侧充盈压增高对肝、肾功能也有不利影响,可进一步加重液体潴留并使RHF恶化。



**图5** 压力-容积(PV)环。

右室-肺动脉(RV-PA)偶联。压力-容积环是在心动周期中压力与容量之间关系的综合性描述。环内面积定义右室的搏出功，环的宽度代表搏出量(SV)。收缩末期弹性(Ees)，一种负荷依赖的收缩力测量，是由安装在压力容积家族收缩末期部分上的切线决定的。右室后负荷是由搏出量除以收缩末期压力决定的，提供有效的动脉弹性(Ea)。动脉弹性是从收缩期末到舒张期末压力-容积(到舒张期末容量[EDV]，P=0)关系画出直线斜率。这两个参数(Ees:Ea)的关系提供了一个确定右室-肺动脉偶联的比例，反映了后负荷情况下的收缩力。Ees和Ea的测定需要对右室压力和容积的瞬时测量，通过一个下腔静脉球囊的逐步膨胀或瓦氏操作，由静脉回流的降低获得连续的压力-容积环。经爱思维尔许可，转载自Guazzi和Naeije<sup>16</sup>。Copyright © 2017, Elsevier.

### 慢性 RHF

CRHF通常由于右室后负荷缓慢增高所致，而后负荷增高通常又是左心衰(LHF)引起的，虽然右心病变如三尖瓣反流所致的长期容量超负荷也能导致CRHF的发生(图7)。长期压力或容量超负荷叠加于右室，首先可促进代偿性心肌细胞肥大和纤维化，类似于左心衰时发生的重构。如果负荷持续存在，那么，右室从代偿表型转向失代偿表型，后者以心肌细胞丢失和替换/纤维化为特征<sup>37</sup>。在起初的代偿期，肥大的右室开始发生等容收缩期和等容松弛期，右室收缩压和舒张末期容量均增高(图3)。在失代偿期，肺血管阻力和右房压伴随升高。当肺血管阻力持续增高时，心输出量随之下降，继而，肺动脉压力降低<sup>18,38</sup>(图8)。在肺血管阻力增高的情况下，肺动脉压力降低是一种不祥的临床征兆。

在心包完整的情况下，右室扩张最终可挤压左室腔，阻碍左室充盈，并使双心室舒张压平衡(图6)。虽然CRHF患者真的可能需要更高的右室舒张末期压力(前负荷)，但左心充盈减少，除了右室前向输出减少外，

更大可能是由于右室扩张和心室相互依赖所致<sup>33</sup>。即右室扩张并心包限制所致的跨壁压力增高可损害左室充盈(前负荷)。右室收缩功能不全合并双室舒张功能不全可减少心输出量, 损害冠脉血流, 并加重外周和腹部充血。

## RHF 的流行病学和发病机制

### 射血分数降低的心衰(HFrEF)

进展性RHF于1910年首次被描述为临床心衰综合征的一种成分<sup>40</sup>。无论发病机制如何, RVD都使严重左心衰的发生率增高。在这种情况下, RVD可能继发于右室后负荷增高, 而后者又源自毛细血管后肺动脉高压、容量超负荷、心律失常或影响左室的潜在的心肌疾病过程(表1)。与缺血性心肌病相比, 最后的因素在非缺血性扩张性心肌病中, 可能引起更高的RVD发生率, 尤其是考虑到这些患者中很多可能有遗传易感性。在HFrEF患者中, RVD总体患病率变化很大, 在不同人群中明显的差异, 而它的存在普遍与死亡率增高相关<sup>41</sup>。在一篇纳入HFrEF患者的汇总分析中, RVD的患病率为48%。在一项小队列的扩张型心肌病患者中, RVD见于约60%的患者, 并伴有更大的二尖瓣反流和三尖瓣反流、临床心衰进展更快和生存率降低<sup>42</sup>。同样, 在另一系列中, 非缺血性扩张型心肌病患者比缺血性心肌病患者, 有更高比例的RVD:65%对16%<sup>43</sup>。在急性心衰住院进行了UCG检查的HFrEF患者中, 48%有RVD。与没有RVD的患者相比, 在90天内, 这些患者死亡率、紧急心脏移植和紧急左室辅助装置(LVAD)安置的风险增高2.4倍<sup>44</sup>。

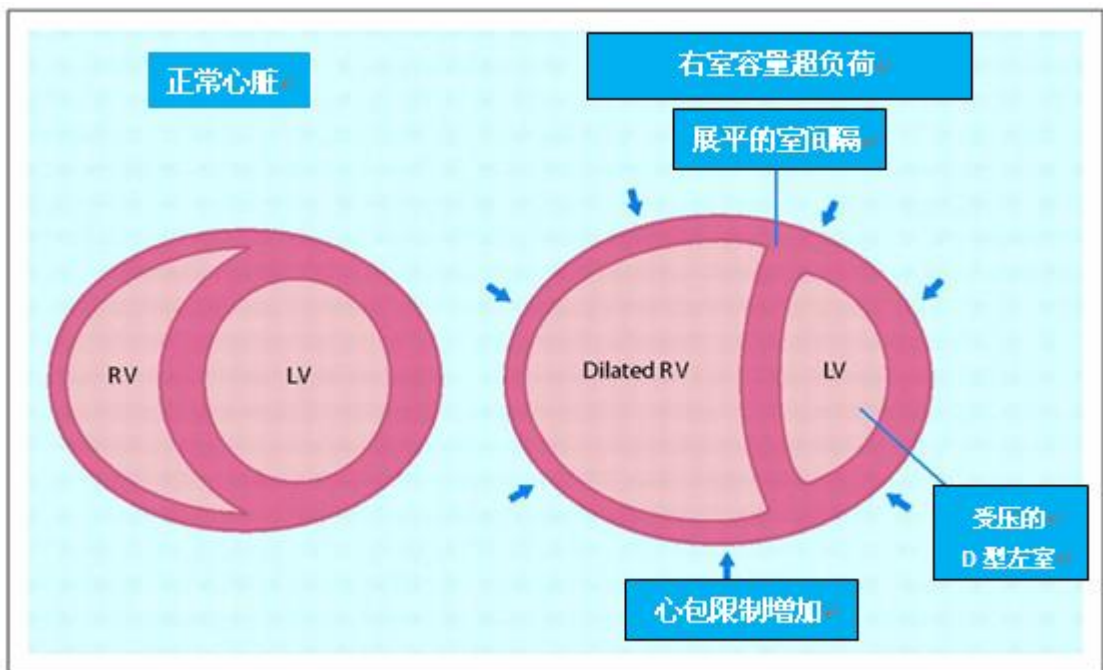


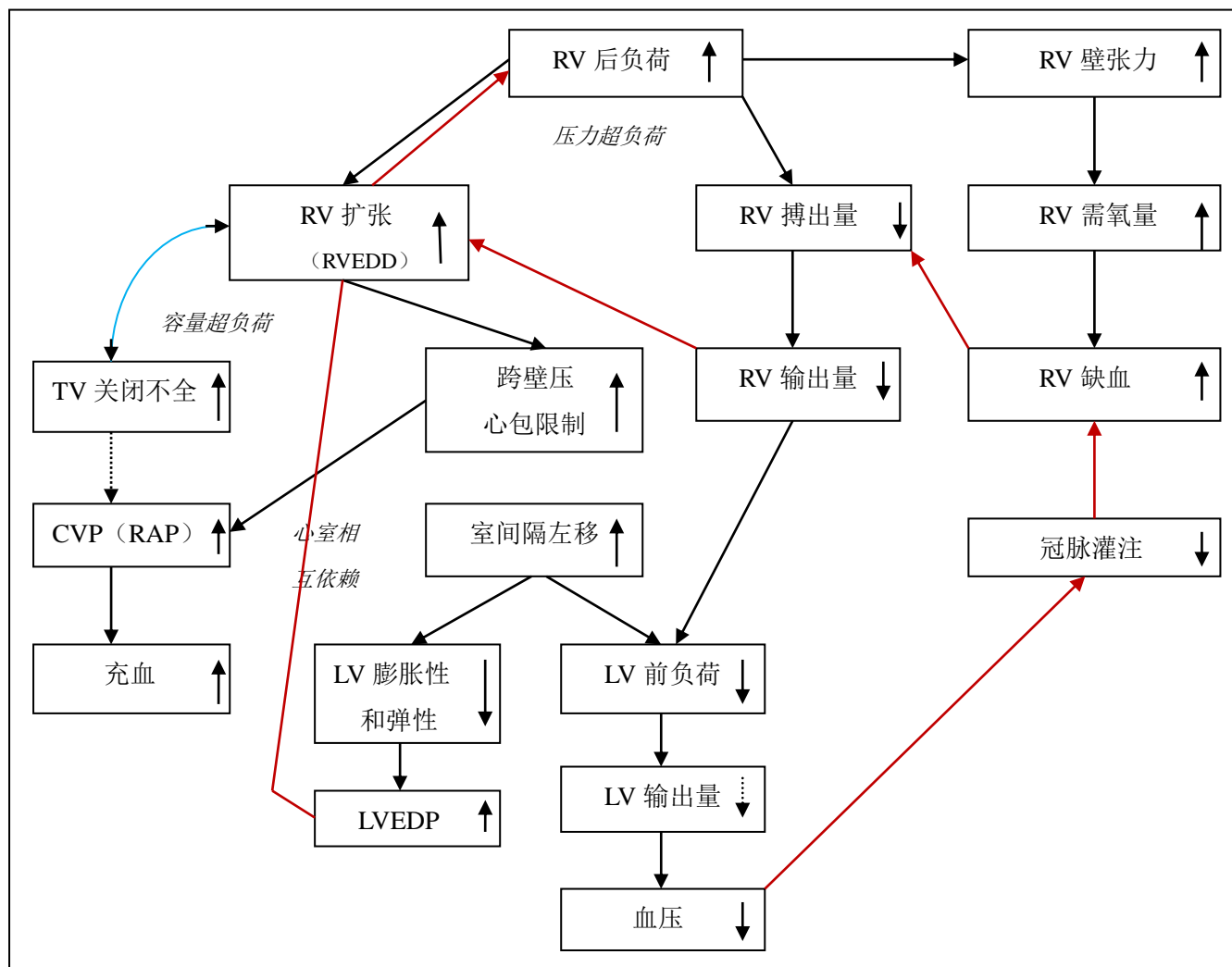
图6 在右心衰竭时的心室相互依赖

右室充盈压的病理性增高传导到室间隔。当右室受到心包(箭头)限制时, 这些力可引起室间隔左移, 从而改变左室的几何形状。这些改变通过降低左室的膨胀性、前负荷和心室弹性, 对左室舒张期充盈造成不利影响, 从而导致心输出量的降低。由于右室舒张末期压力升高, 继发于心包限制的室间隔左移, 可扭曲正常心室的几何关系, 也可损害右室的收缩功能。

经允许改编自Haddad等<sup>18</sup>。Copyright © 2008, American Heart Association.

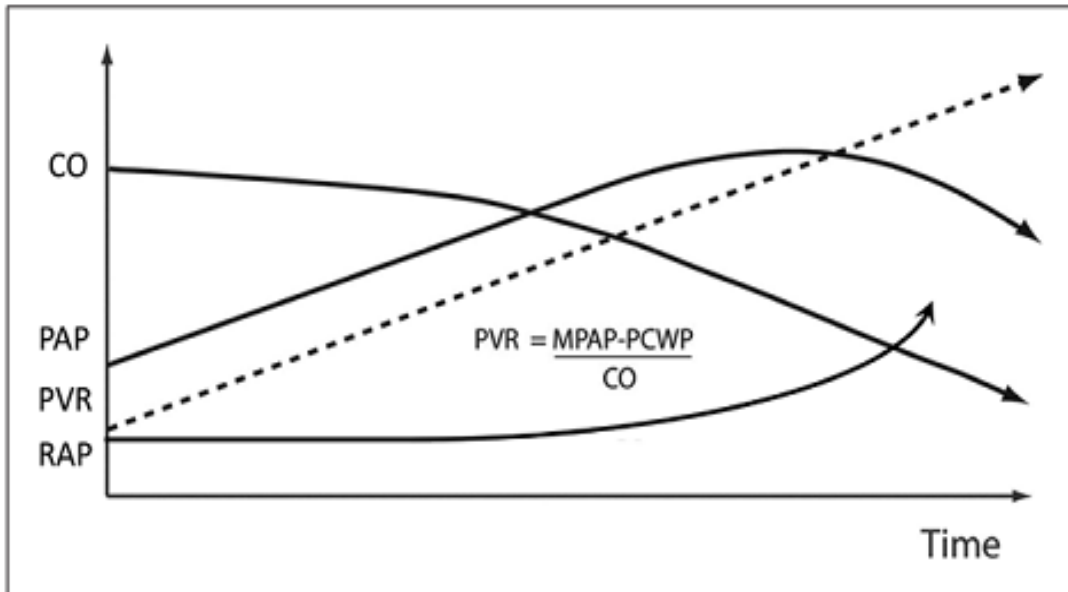
RVD还与经峰值耗氧量测定的运动能力降低和NYHA心功能分级恶化相关<sup>45</sup>。在一项纳入97例HFrEF患

者的研究中，采用三尖瓣环平面收缩期偏移(TAPSE)与PASP和平均PAP斜率与CO评估了右室运动收缩力储备和右室-肺动脉偶联<sup>46</sup>。根据检测的TAPSE是否 $\geq 16$  mm将患者进行分组。TAPSE  $< 16$  mm的患者被进一步分成峰值运动TAPSE是否 $\geq 15.5$  mm。虽然患者双室功能的基线值相似，但与TAPSE值持续低的患者相比，对运动反应TAPSE值较高的患者，右室收缩力储备改善，在一定程度上有利于右室-肺动脉偶联。因此，很多静息RVD的患者，在运动过程中可能有残存收缩力储备，并能改善右室-肺动脉偶联。关于结构性健康相关生活质量(HRQoL)问卷调查，直接联系RVD与性能降低的数据是稀少的。



**图7** 右侧心衰的病理生理学

LV=左心室;LVEDP=左室舒张末期压;RAP=右房压;RV=右室;RVEDD=右室舒张末内径。



**图8 进展性肺血管疾病的血流动力学**

在肺动脉高压患者中，肺动脉压力的降低可能是心输出量低和严重右心功能不全的一种征象。

CO= 输出量;MPAP=平均肺动脉压;PAP=肺动脉压;PCWP=肺动脉毛细血管楔压;PVR=肺血管阻力;RAP=右房压。

### 射血分数保留的心衰(HFpEF)

在HFpEF患者中，右室功能是同等重要的。然而，在这个人群中，考虑到后负荷依赖右室功能，故难以鉴别原发性右室病变与继发于肺动脉高压所致的病变<sup>47</sup>。然而，有几项小型队列研究了在已经评估了在HFpEF的情况下，伴随的右室收缩功能不全的患病率。在一项梅奥诊所队列中，33% HFpEF的患者有RVD，定义为右室面积分数变化(RVFAC)<35%<sup>48</sup>。在另一项纳入51例患者的研究中，依采用的标准而定，在33%-50%的HFpEF患者中存RVD，而在HFrEF患者，63%-76%的存在RVD<sup>49</sup>。其他组报告了相似所见<sup>50</sup>，一篇纳入了4835例患者的汇总分析报道了不同的患病率，部分取决于所用的评估右室功能的模式:经TAPSE为31%、经RV S'为26%、经RVFAC为13%<sup>47</sup>。约70%有RVD的HFpEF患者伴有静息肺动脉高压。**更新的右室标准已导致更高的患病率估计。**在208例HFpEF患者中，75%可检出右室纵向收缩应变异常，而仅在28%的患者检出RVFAC<35%<sup>51</sup>。与没有RVD的HFpEF患者相比，RVD患者更多为男性，肾损害更多，有更高的心房颤动患病率和冠心病<sup>48,51</sup>。

**表1. 右心衰(RHF)的原因**

	右室收缩力降低	右室容量超负荷	右室压力超负荷
急性	败血症		酸中毒
	LVAD 支持		低氧血症
	右室心梗(RVMI)	过多输液	肺栓塞(PE)
	心肌炎		成人呼吸窘迫综合征
	围术期损伤/缺血 (心脏术后)		正压通气
慢性	右室心肌病	左心疾病	
	ARVC	单心室	
	三尖瓣下移畸形		心包疾病
		肺动脉瓣反流(PR)	肺动脉高压(PAH)
		大动脉转位 TGA)	慢性血栓栓塞性 PH
		三尖瓣反流(TR)	肺动脉瓣狭窄(PS)
			左心瓣膜病变
			限制性心肌病

ARDS =急性呼吸窘迫综合征；ARVC=致心律失常性右室心肌病；LH=左侧心脏病；LVAD=左室辅助装置；PAH=肺动脉高压；PE=肺栓塞；PH=肺动脉高压；PR=肺动脉瓣反流；PS=肺动脉瓣狭窄；RHF=右心衰；RV=右室；RVMI=右室心肌梗死；TGA=大动脉转位；TR=三尖瓣反流。

与HFrEF人群结局类似，在HFpEF人群中，RVD与发病率和死亡率增高相关<sup>51</sup>。在一项研究中，2年死亡率RVD患者约为45%，而非RVD患者为7%<sup>48</sup>。在HFpEF患者中，运动不耐受是很常见的，而有RVD的患者，NYAH心功能分级较低<sup>51</sup>。在50例HFpEF患者与24例对照者进行运动比较时，经无创心肺运动试验和同步的UCG测定，HFpEF患者右室收缩功能受损，而舒张功能增强<sup>52</sup>。运动时左右心室充盈压均增高和心输出量储备受限，与双心室机械力异常增强相一致，这提示右室储备受限，并有右室-肺动脉脱耦联。

### 心肌炎

炎症性心肌病变有各种临床表现和结局。心肌炎研究的重点主要放在左室功能的特征上。然而，右室受累可能反映更大的炎症负荷、先前存在的对一个急性过程的脆弱性或由左心衰引起的后负荷增高。当考虑治疗选择时，RVD的存在，依严重程度而异，可能需要双心室支持。在174例活动性或边缘性心肌炎患者中，有抗心脏自身抗体的患者39%存在RVD，而在没有抗心脏自身抗体的患者只有17%<sup>53</sup>。在一项针对心肌炎患者的研究中，经心脏磁共振成像(MRI)检出的RVD与死亡或心脏移植风险比3.4相关，并且是死亡的最强预测指标<sup>53</sup>。

### 右室心肌梗死(RVMI)

急性RVMI是很普遍的，在急性下壁MI患者中约占50%<sup>54</sup>。有功能意义的急性RVMI一般需要供应右室游离壁和部分室间隔的血流中断。它通常见于一条右优势型冠脉的主要右室分支近端闭塞时，导致右室收缩功能降低和急性RVD。小部分RVMI患者由一条左优势型冠脉系统的回旋支闭塞所致，罕见的与前降支冠脉闭塞相关，其中这条动脉供应边支，否则右室游离壁的前部会灌注不足。

25%-50%的RVMI伴有血流动力学受损<sup>55</sup>。在有血流动力学受损证据的患者中，早期死亡率最高<sup>56,57</sup>。

RVMI患者有较大的心律失常负荷,可促进死亡<sup>57</sup>。大多数患者在梗死后几天到几周内恢复右室功能<sup>58</sup>。据报道RVMI后1年死亡率,在单纯右冠病变患者中为18%,而在右冠和左冠病变合并存在的患者为27%。在长达10年的随访中,超越第1年的死亡率,每年仍额外高2%-3%<sup>59</sup>。在1个系列中,合并RVMI的下壁心梗患者,死亡率为25%-30%,而在不合并RVMI的患者中仅为6%<sup>60</sup>。同样,在666例进行了PCI的AMI患者中,排除了入院时有心源性休克的患者,RVMI的心电图证据(在V<sub>3</sub>R或V<sub>4</sub>R导联ST段抬高0.1 mV)和UCG证据(右室游离壁运动异常或RVD),与没有RVMI的前壁或下壁心梗患者相比,与更高的住院死亡率、1个月和6个月死亡率相关(尽管在6个月时差异没有统计学意义)<sup>56</sup>。虽然一般来说下壁心梗比前壁心梗有较好的预后,但右室受累的存在增高死亡、休克和心律失常的风险<sup>61</sup>。在SHOCK(对心源性休克我们应紧急评估闭塞的冠脉吗?)试验征集的合并心源性休克的心梗患者中,5%的患者有显著的RHF表现,而其余的有以左心衰为特征的休克综合征<sup>62</sup>。在RHF患者中,尽管存在一些有利的临床特征,但在这两组间死亡率是相似的。

### 术后急性右心衰(ARHF)

在非心脏手术中或术后,由于发生急性肺动脉高压或术中心肌缺血可能发生ARHF<sup>63</sup>。非心脏手术后RHF的患病情况是难以明确的。因为严重RHF患者在得到完整的心脏评估前即已死亡,故可能存在生存率偏倚。此外,原先存在的HF可能使ARHF的诊断与鉴别更具挑战性。

在心脏手术过程中,低氧血症/心肌缺血、微血栓、导致心肌梗死的气栓、心律失常和容量负荷过多均可引起ARHF<sup>64,65</sup>。此外,心胸手术后自体右室收缩模式存在破坏。虽然总体右室功能仍然保留,心肺分流和心包切开术的并存可导致纵向收缩力降低和横向缩短的增加<sup>66</sup>。在正常的右室,纵向缩短占了右室功能的约80%<sup>67</sup>。在心包完全切开后,心包约束的解除是否促进右室发生ARHF的风险仍不明确。RVD常见于心脏手术5天内,并可持续存在即使左室功能已经改善<sup>68</sup>。术后ARHF与死亡率增高、住院时间延长和资源使用增加相关<sup>69</sup>。在一个进行了CABG的患者队列中,虽然可见到纵向应变的适度降低,但大多数患者没有显示术后右室功能的明显变化<sup>70</sup>。

### 心脏移植后

心脏移植后原发性移植功能不全(PGD)影响约7%及以上的患者,而且是早期死亡的首位原因<sup>71,72</sup>。PGD可分为包括双室功能不全的左室PGD与单纯右室PGD。单纯右室PGD的诊断需要下述中的2项:(1)右房压力>15 mm Hg、PCWP <15 mm Hg、心脏指数<2.0 L min<sup>-1</sup>m<sup>-2</sup>;(2)跨肺压力梯度<15 mm Hg、PASP <50 mm Hg;(3)需要右室辅助装置(RVAD)<sup>71</sup>。PGD的发病机制是复杂的,且很可能是多因素的。促发因素包括供体、手术方面的及受体层面因素,包括脑死亡所致的炎症介质、肺血管阻力升高、与保护问题相关的缺血/再灌注损伤<sup>73,74</sup>。虽然ARHF的处理在别处讨论,但在离开手术室之前,在等待对药物干预的初始反应之际,应当做出需要右室MCS的决策<sup>74,75</sup>。

### 左室辅助装置(LVAD)后

在进行了单纯LVAD植入的患者中,20%及以上会发生ARHF,这是导致过早发病和死亡的首位原因<sup>76-78</sup>。与LVAD植入相关的RHF发生率可能部分取决于潜在的心肌病病变因素。有化疗相关心肌病病史的患者似乎要比其它类型非缺血性或缺血性病变患者存在更高的风险<sup>79</sup>。LVAD植入后ARHF的生理学是复杂的。根据血流动力学的观点,LVAD的激活可增加静脉回流、可能超越右室的功能受损,导致RVD、TR、室间隔左移和右室搏出量降低。由于右室输出量降低和室间隔左移,左室前负荷和LVAD血流降低。右室大部分的收缩功能取决于左室,而左室减负所致的室间隔左移对右室收缩有直接的有害影响<sup>27,80</sup>。此外,LVAD锚定于左心尖可能改变心脏正常扭转收缩的模式。心尖变形的方向(即心尖推拉,取决于装置的配置和安置)是否改变RVD的风险仍然未明确。

随着机械支持左室减负通过LVAD激活引起的PCWP急剧下降后,肺动脉压降低可改善右室收缩力<sup>80,81</sup>。然而,在LVAD接受者中,肺动脉高压是发生ARHF的一项危险因素<sup>82,83</sup>,而当遇到其它术中并发症时,残余

固定的肺动脉高压可能引起右室-肺动脉解耦联。即使在术前是可代偿的，但慢性功能不全的右室合并固定升高的肺后负荷，可能耐受不了术中的损害如缺血和容量负荷，从而促进ARHF。

此外，在插入血泵后系统后负荷降低有可能导致左室收缩力降低，继而使右室收缩力降低。安氏效应是生理结果，动脉后负荷的增高导致心室收缩力增强。在LVAD支持的循环中，虽然这种关系仍有些假说性，反之亦然：后负荷的降低可导致收缩力减弱。

在LVAD受体中，在出院后初期，迟发的RHF见于约10%的患者并同样与生存率降低、生活质量以及功能能力降低相关<sup>84,85</sup>。室性或房性快速性心律失常的发生，可能是迟发性RHF的一项明显的诱因。

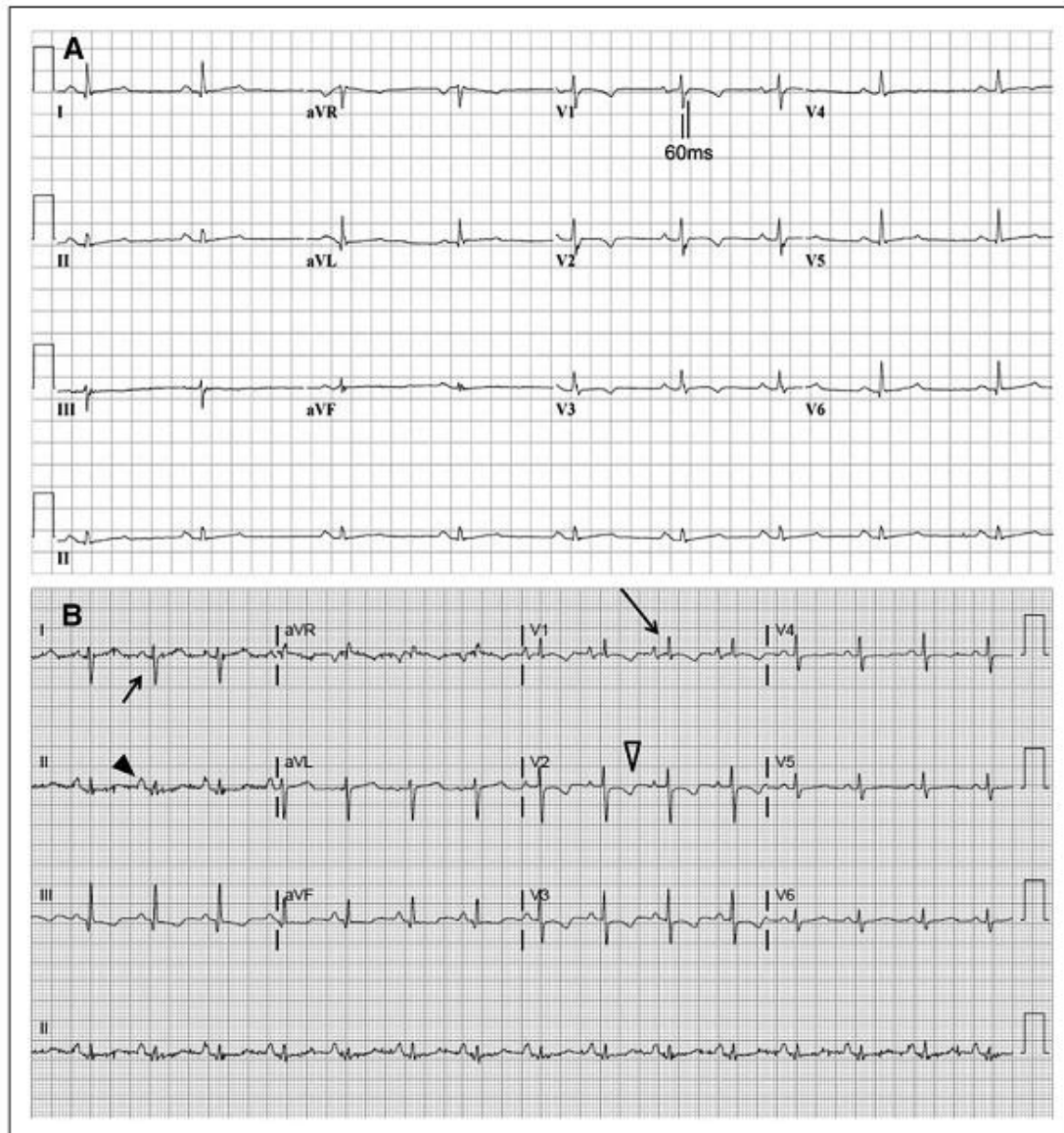
### 伴有 ARHF 的肺动脉栓塞(PE)

急性PE由于一个主要的肺动脉节段在几分钟内闭塞所致的压力超负荷，可导致急性右室拉紧，并且是ARHF的一项常见原因<sup>33,63</sup>。临床表现通常包括起初的晕厥或右侧房性心律失常。在急性PE的情况下，ARHF的患病率从25%-60%不等<sup>86,87</sup>。RVD的预测指标包括因栓塞而闭塞的肺动脉树>50%<sup>88</sup>。考虑到其预后不良，急性PE管理指南推荐早期检出RVD以指导风险分层和治疗决策。

### 致心律失常性右室心肌病(ARVC)

ARVC是一种由细胞桥粒功能受损所致的心肌细胞疾病<sup>89</sup>。细胞桥粒是提供细胞间粘附的细胞间连接。细胞桥粒蛋白如血小板亲和蛋白和桥粒蛋白的突变可降低细胞耐受机械应力的能力，导致心肌细胞分离和细胞死亡。伴随这个过程的炎症表现为纤维脂肪浸润，引起心室的应激性和心律失常，最终引起心室功能不全，在受影响的患者中，这个过程好发于机械应力最大、右室最薄的部分。然而，病变严重时左室也常常受影响<sup>90</sup>。

估计ARVC的患病率为1/2000-5000，ARVC通常多见于男性。在>50%的患者中可检出家族史<sup>91</sup>。传递呈不完全外显率的常染色体显性遗传。ARVC的诊断可能很困难，因此，根据家族史、心功能不全、组织特征、心电图改变(图9A)以及心律失常史，已经开发出了诊断标准<sup>93</sup>。单纯心电图标准对ARVC诊断的敏感性是很低的。诊断需要根据心电图、右室成像以及家族史等主要和次要标准特定的组合，这已在别处详细综述<sup>93</sup>。遗传筛查虽不需要，但对新近诊断的患者，筛查其家庭成员可能有帮助<sup>93,94</sup>。推荐对先证者和第一代亲属进行基因检测的作用已经发表<sup>94</sup>。



**图9** 右心疾病患者的心电图。

**A.** 一位致心律失常性右室心肌病患者的ECG。V<sub>1</sub>到V<sub>4</sub>导联T波倒置患者的 ECG，在V<sub>1</sub>导联上，从S波底端到QRS复合波末端测量的时程，终末激动延长 $\geq 55\text{ms}$ 。

经允许转载自Marcus et al.<sup>92</sup>. Copyright © 2010, American Heart Association.

**B.** 右室肥厚的ECG。证实右室肥厚改变的ECG。长箭头示V<sub>1</sub>导联上显著的R波;短箭头示电轴右偏;黑色箭头示右房异常;开放箭头示继发性ST-T改变。

ARVC合并心律失常要比单纯RVD更常见。在意大利，年轻运动员在参加运动前要进行详细的筛查，ARVC是20%以上的运动员心源性猝死(SCD)的原因<sup>95</sup>。在英国的一项运动员SCD的注册研究中<sup>96</sup>，在357例受检者中，13%检出了ARVC。在100例诊为ARVC的美国患者中，发病时的中位数年龄为29岁，但发病年龄变化很大，从2-70岁不等<sup>97</sup>。31例发生SCD，6例进展到RHF，其中1例在等待心脏移植过程中死亡。

**表2.** 已修订的ARVC工作组心电图诊断标准

复极异常	
主要的	在右心前导联(V <sub>1</sub> -V <sub>3</sub> )上或除了年龄>14 岁的个体(在没有完全性右束支传导阻滞的情况下, QRS ≥120 ms) T 波倒置
次要的	在年龄>14 岁的个体中在 V <sub>1</sub> 和 V <sub>2</sub> (在没有完全性右束支传导阻滞的情况下)或 V <sub>4</sub> 、V <sub>5</sub> 、或 V <sub>6</sub> 导联上 T 波倒置 在有完全性右束支传导阻滞的情况下, 在年龄>14 岁的个体中, 在 V <sub>1</sub> -V <sub>4</sub> 导联上 T 波倒置
除极/传导异常	
主要的	在右心前导联(V <sub>1</sub> -V <sub>3</sub> )上, 出现 Epsilon 波(在 QRS 复合波末部和 T 波起始部之间可重复的低振幅信号)
次要的	在标准的 ECG 上 QRS 时限不 ≥110 ms、滤过的 QRS 时限 ≥114 ms 的情况下, 经 SAECG 检测晚电位 ≥3 个中的 1 个参数。 终末 QRS 时限 <40 V(低振幅信号持续时间)38 ms 终末 40 ms 的均方根电压 ≤20 μV 在没有完全性右束支传导阻滞的情况下, V <sub>1</sub> 、V <sub>2</sub> 或 V <sub>3</sub> 导联上, 从 S 波底部到包括 R 波在内的 QRS 波的终点测量 QRS 终末激动时间 ≥55 ms

ARVC =致心律失常性右室心肌病患者;SAECG=信号平均心电图。

经允许改编自Marcus 等<sup>92</sup>。Copyright © 2010, American Heart Association。

在随访过程中, 90%以上患者有危及生命的心律失常<sup>97</sup>。当然, 这个统计受到选择偏倚的影响, 因为室性心律失常的出现可增高确诊ARVC的概率。CRT治疗ARVC的适应症是可用的<sup>98</sup>。

### 三尖瓣反流(TR)

TR是一种常见的UCG表现, 轻度TR见于80%-90%的个体。在美国中到重度TR虽然不太常见, 但影响1百万以上的人<sup>99</sup>。TR有2个主要的类型:原发性瓣膜性TR和继发性功能性TR。在由压力和容量超负荷引起的右室重构的情况下, 与瓣环扩张和瓣叶拴系相关的三尖瓣的功能性改变, 是显著TR最常见的原因, 占全部病例的85%<sup>100</sup>。相反, 原发性TR是继发于瓣叶结构本身的病变如心内膜垫畸形、三尖瓣下移畸形、心内膜炎以及良性肿瘤性心脏病。

TR的严重程度可影响预后, 即使左室功能不全或肺动脉高压得到了控制也是如此。在退伍军人管理局医疗中心对5 223例患者的研究中, 在无或有轻、中、重度TR的患者组, 1年生存率分别为92%、90%、79%和64%<sup>101</sup>。中度或更大的TR, 无论肺动脉收缩压或LVEF如何, 均与死亡率增高相关。重度TR、老年、较低的LVEF、下腔静脉扩张、中度或更大的右室扩大与生存率恶化相关。

**表3. 肺动脉高压(PH)的分类**

肺动脉高压分类	特征	临床分组
毛细血管前	MPAP $\geq 25$ mm Hg PCWP $\leq 15$ mm Hg	WHO 分类 1, 3-5
毛细血管后	MPAP $\geq 25$ mm Hg PCWP $> 15$ mm Hg	WHO 分类 2, 5
孤立的毛细血管后	DPG $< 7$ mm Hg 和/ 或 PVR $\leq 3$ WU	
毛细血管前合并毛细血管后	DPG $\geq 7$ mm Hg 和/ 或 PVR $> 3$ WU	

DPG = 舒张期肺梯度;MPAP=平均肺动脉压;PCWP=肺毛细血管楔压;PH=肺动脉高压;

PVR=肺血管阻力;WHO=世界卫生组织;Woods units(WU)=伍兹单位。

经允许转载处Galièet al<sup>109</sup>。Copyright © 2016, Oxford University Press。

### 肺动脉瓣(PV)病变

肺动脉瓣狭窄(PS)见于约10%的CHD儿童。作为法乐氏三联症(TOF)的一部分可见到PS，其发病率为3/10000活产婴儿<sup>102,103</sup>，或其他复杂先心如大动脉转位(TGA)、室间隔缺损、PS或孤立的瓣膜畸形。肺动脉瓣闭锁可见于TOF患者，但也可见于室间隔完整的患者。PS也可见于努南氏综合征患者，该综合征可孤立存在或与心肌病并存。肺动脉瓣病变可见于心内膜炎，特别在静脉药物使用者，或良性肿瘤性心脏病患者<sup>104,105</sup>。孤立的PS患者健康良好，通常仅用球囊瓣膜成形术治疗，PS患者的长期生存率与没有PS的个体没有差异<sup>106</sup>。在孤立的PS患者中，发生RHF是罕见的。

肺动脉瓣关闭不全是先天性畸形球囊瓣膜成形术或手术修补最常见的后果，且常见于TOF完全修补后<sup>107</sup>。最高风险组包括肺动脉瓣环小的患者，手术修复涉及置入一块跨瓣环的补片，给患者留下一个不合格的肺动脉瓣。历史上，外科医生曾试图使用尽可能大的补片来缓解肺动脉瓣狭窄，然而，由于认识到残留小的肺动脉狭窄，对长期保留右室功能优于完全开放的肺动脉瓣关闭不全，故现代的技术使用较小的跨瓣环补片。MRI研究显示在已修复的TOF患者中，99%有右室纤维化，53%有左室纤维化<sup>108</sup>。在10%-15%的患者中，肺动脉瓣关闭不全会导致进行性RV扩张和功能不全，并可能在生命的后期需要肺动脉瓣置换<sup>103,107</sup>。在这个人群中，如留下病变不修复，右室扩张和功能不全可导致室性心律失常，估计每年SCD发生率为0.3%<sup>103</sup>。

### 肺动脉高压

RVD患者的评估包括右室后负荷增高的评估。肺动脉高压的特征是肺血管床的改变导致肺血管阻力增高和最终RVD。右室后负荷增高导致右室肥厚、扩张和收缩功能不全。肺动脉高压被定义为平均肺动脉压 $\geq 25$ mm Hg，如果存在就与生存率降低相关。正如下面详细叙述的，肺动脉高压可孤立存在，和作为其他疾病的后果而存在。基于疾病的机制将患者进行分类(表3)。

#### 第1组:肺动脉高压(PAH)

PAH描述一组疾病，其血流动力学特征是:存在毛细血管前肺动脉高压，定义为在没有毛细血管前肺动脉高压其他原因如慢性肺病的情况下，PCWP $\leq 15$  mm Hg和PVR $> 3$ 伍兹单位<sup>109,110</sup>。肺动脉高压的初步筛查通

常是做UCG，为了确诊则需要行右心导管检查。所有第1组PAH的发病率为2.3例/百万成人，总患病率为12.4例/百万成人<sup>111</sup>。第1组包括特发性PAH、遗传性PAH、由药物和毒物引起的PAH、与结缔组织相关的PAH、门脉高压、人类免疫缺陷病毒、持续性肺循环向体循环分流的CHD、艾森曼格生理、血吸虫病、新生儿的持续性PAH以及肺毛细血管多发性血管瘤<sup>112</sup>。

PAH患者可从能提供专业诊疗的中心获益。尽管引入了新型肺血管扩张剂治疗，第一组PAH持续与较高的发病率和死亡率相关。在美国的一项REVEAL(评估早期和长期肺动脉高压疾病管理的注册研究)注册研究的患者队列中，1年和5年生存率分别为85%和57%<sup>113</sup>。继发于结缔组织疾病或门脉性肺动脉高压的PAH与不良预后相关。在PAH患者中，RVD的存在是一项强劲的预后不良的预测指标，并且与临床结局的关系要比PAPS更密切<sup>114</sup>。与死亡率增高相关的血流动力学和UCGRVD标志物包括：右房和右室扩张、右房压升高、右室收缩功能不全、心包积液的存在、肺动脉容量降低以及心输出量降低<sup>110,113,115</sup>。在评估PAH时，右室张力的评估可增加RVD传统标志物的预后价值<sup>116,117</sup>。在包括肺动脉压相似升高在内的患者中，RHF的起病时机存在相当大的变异<sup>18,114,118,119</sup>。与生存率降低相关的其他变量包括心功能分级较差、血压低、心率快、BNP升高(B型利钠肽)、一氧化碳肺弥散能力降低以及6分钟步行距离缩短<sup>120</sup>。在继发于艾森曼格综合征或先天性肺狭的患者亚组中，长期右室压力超负荷可能是合理的，能良好耐受几十年<sup>121-123</sup>。

肺静脉闭塞性疾病代表了第1组PAH中的一个小亚组，预后特别差<sup>124</sup>。与其他类型的PAH对比，肺静脉闭塞性疾病引起毛细血管后肺动脉高压。血管扩张治疗可导致这些患者临床恶化，故对这些患者应考虑肺移植。

## 第2组:左心疾病

由左室收缩和舒张功能不全，或显著的左心瓣膜疾病所致的慢性左室充盈压升高，可导致肺动脉高压<sup>125</sup>。一项对1063例心衰患者的研究发现，68%的HFrEF患者和54%的HFpEF患者有肺动脉高压<sup>25</sup>。第2组肺动脉高压的定义需要平均PAP $\geq 25$  mm Hg、PCWP $>15$  mm Hg或左室舒张末压 $\geq 18$  mm Hg<sup>110</sup>。大多数心衰患者有毛细血管后肺动脉高压，特征是低肺血管阻力( $<3$ 伍兹单位)和低跨肺压( $\leq 12$  mm Hg)。然而，其他的有肺血管阻力和跨肺压升高，历史上描述为不成比例的或混合的肺动脉高压。不成比例的肺动脉高压常用的测量包括跨肺压、肺血管阻力和舒张期肺梯度(舒张期肺梯度=肺动脉舒张压-PCWP)<sup>16</sup>。舒张期肺梯度 $\geq 7$  mm Hg，提示肺血管病变叠加了左室压力升高<sup>126</sup>。在2015 ESC肺动脉高压诊治指南中，毛细血管后肺动脉高压的分类，确认病人要么有孤立的毛细血管后肺动脉高压，定义为舒张期肺梯度 $<7$  mm Hg;要么有组合的毛细血管前或毛细血管后肺动脉高压(Cpc-PH)伴有舒张期肺梯度 $\geq 7$  mm Hg和同时肺血管阻力升高 $>3$ 伍兹单位(表3)<sup>109</sup>。在一项研究中，在HFrEF和HFpEF比例相等的患者，Cpc-PH达12%<sup>25</sup>。Cpc-PH的预测指标包括年轻、并存慢阻肺和瓣膜性心脏病。与孤立的毛细血管后肺动脉高压相比，Cpc-PH伴有死亡率增高。Cpc-PH的右室-肺血管偶联是差的，已提出这点作为与这种综合征相关的预后不良的一种解释<sup>25,127,128</sup>。

## 第3组:慢性肺病和低氧血症

由慢性阻塞性肺病或间质性肺病引起的肺动脉高压通常为轻到中度<sup>129</sup>。在本组中少数重度肺动脉高压患者可能有额外升高肺血管阻力的潜在发病机制。肺动脉高压见于约20%的阻塞性睡眠呼吸暂停患者<sup>130,131</sup>。肥胖低通气综合征与肺动脉高压和RVD患病率高同样相关<sup>132-134</sup>，并且在有这2种诊断的患者中，有较高的重叠率。

## 第4组:慢性血栓栓塞性疾病

鉴于手术干预能改变该病的自然史，当肺动脉高压被确定时，需要排除慢性血栓栓塞性肺动脉高压。相当比例的没有肺动脉栓塞史的患者，最终被诊断为慢性血栓栓塞性肺动脉高压。通气/灌注扫描是评估新诊断的肺动脉高压的标准<sup>109-110</sup>。在有经验的中心进行了肺动脉内膜切除术的患者中，3年生存率高达90%，10年生存率为72%<sup>135</sup>。有限的观察性研究数据，报道了经皮球囊血管扩张术在不能手术的患者中的潜在作用<sup>136-138</sup>。

## 第5组:其他

第5组肺动脉高压的特征是:多种或不明机制的、引起肺动脉高压发生的疾病。本组包括了系统性疾病如结节病、慢性溶血性疾病和慢性肾病。败血症时心肌抑制是一种众所周知的现象, RHF可独立于肺动脉高压或呼吸状态而发生<sup>139</sup>。RVD可孤立发生或伴随左室功能不全。右室收缩力降低合并与由系统血管扩张引起的前负荷降低可损害循环。急性呼吸窘迫综合征和机械通气与肺血管阻力增高相关,也能促进RVD。在一项小型研究中,用放射核素成像评估,败血症患者,呼吸状态恶化且有肺动脉高压的患者,不太可能恢复右室功能<sup>140</sup>。

## 先天性心脏病(CHD)

CHD每年影响近1%的出生人数<sup>141,142</sup>。在过去的十年间,因为外科技术的改进和对CHD患者医学诊疗的进步,成人患者中先天性心脏缺损的患病率已有实质性的增长。截至2003年,估计在美国有1百40万成人CHD,超过了CHD儿童的数量<sup>143</sup>。很多CHD患者,因为右心瓣膜病变、心内分流或存在系统性右室,故有明显的右室受累。每种CHD病变的预后都取决于残留血流动力学异常的严重程度和其他相关的缺陷。

## 房间隔缺损(ASD)

ASD有3种类型:继发孔型(最常见)、原发孔型和静脉窦型<sup>102,144</sup>。大的ASD造成房内血流很小或没有阻力,产生均等或接近均等的左房压和右房压。在没有肺血管阻塞性病变(艾森曼格生理)的情况下,在非限制的ASD左向右分流的大小,主要与两个心室的相对顺应性特征相关。分流对右室造成容量负荷,使右室、肺血管床和左房扩张,但如没有合并另外的异常或肺动脉高压,在生命早期ASD很少引起RHF。右室容量超负荷,与继发于心室几何形状改变和心肌纤维前负荷降低的左室功能不全相关,这在ASD关闭后可马上逆转,是心室相互依赖的反映<sup>145</sup>。在没有原发性右室病变的情况下,跨越多种疾病类型,右室射血分数往往与肺动脉压相关。然而,因为与ASD相关的前负荷增高,右室射血分数要高于预期有任何程度右室收缩功能不全或后负荷时<sup>146</sup>。

ASD不能自发关闭,在发达国家中,一般在儿童时手术矫治。如果留下不矫治,在小部分病例中,ASD可引起肺血管梗阻性病变和艾森曼格生理。艾森曼格综合征的特征是进行性的肺血管阻力增高、肺动脉高压、室内分流逆转(或双向分流)、发绀、右室肥大和衰竭。ASD并发的这种综合征的频率要比室间隔缺损(VSD)低得多,因为后者肺血流增多伴随着由左室直接射血进入肺循环(有效)引起的压力增高,仅受到由心内缺损本身造成的阻力阻碍。当允许ASD持续到成年后期,如不存在艾森曼格综合征,发病率和死亡率的增高,则可能是由左向右分流量增大和由系统性高血压或老化引起的进行性左室僵硬所驱动的<sup>121,144</sup>。在这些情况下,由于容量和压力负荷增高,RHF可跟着发生,而压力负荷增高除了梗阻性肺血管病变外,一般更多地受肺血流量增多所驱动。因此,如果ASD在儿童期被错过或被忽略过,病人在其生命后期才首次出现症状并不稀奇。

## 三尖瓣下移畸形

在三尖瓣下移畸形,三尖瓣的一叶以上附着于右室壁,导致右室腔部分房化,伴有不同程度的TR<sup>102</sup>。在新生儿时,严重的三尖瓣下移畸形由于右室无能力射血进入肺循环,可导致重度发绀。轻型的老年患者,活动时由于经卵圆孔或ASD分流也能引起发绀。长期RHF的程度取决于右室发育不全的程度或三尖瓣修复术的成功。

## 大动脉错位(TGA)

L-TGA通常称之为可纠正的错位。在这种病变,形态学上的右室起着系统心室的作用,且与高压力的系统循环相匹配。大多数L-TGA患者有其他显著的心脏缺损,最常见的有室间隔缺损和肺狭。三尖瓣几乎总是异常的,通常有下移畸形,导致三尖瓣反流和右室容量超负荷。至中年时,RHF可见于50%的L-TGA患者,由于并存病变如三尖瓣病变而风险增高<sup>147</sup>。

D-TGA在新生儿期可引起发绀。在1980年代前，手术修复涉及到植入一个心房挡板(心房转流，马斯塔德和森林手术)以改变静脉回流方向，保留右室作为一个系统心室。类似于L-TGA患者，这些患者的右室，存在扩张和衰竭的高风险。动脉转流手术涉及横断大动脉和将血管移位到对面的根部，创建心室大动脉的整合，已经成为这种病变的标准矫正手术<sup>148</sup>。

### 单心室(右室)生理学

有各种类型的单心室形态。在最严重的CHD类型中，涉及左室发育不全或完全缺失(即发育不全的左心综合征)，外科姑息手术使右室作为一系统心室使用，与高阻力的系统循环相偶联。在这些患者中，腔静脉与肺动脉直接相连而实现肺血流(格林和丰坦手术)。在单心室患者中，有很多长期并发症，包括失蛋白性肠病、纤维性支气管炎和肝硬化。然而，当患者进入30和40岁时，系统性右室扩张、三尖瓣反流和RVD就变得日益常见。系统性右室患者要比系统性左室患者发生心衰的风险更大<sup>149</sup>。纤维化见于>25%的丰坦手术患者<sup>150</sup>。

**表4 右心衰(RHF)的表现**

RHF 的临床表现
死亡率增高
疲乏/功能能力降低
心肾综合征
心肝综合征
蛋白质营养不良
凝血功能异常
恶病质
体征和症状
颈静脉压升高，有显著 V 波
外周
腹胀/早饱/腹部不适
腹水和肝肿大
胸腔积液
S <sub>2</sub> (P <sub>2</sub> )亢进(PH)
右侧 S <sub>3</sub> 奔马律
全收缩期杂音 LLSB(TR)
胸骨旁右室抬举性搏动

LLSB=胸骨左下缘; PH=肺动脉高压;RHF=右心衰;RV=右室;TR=三尖瓣反流。

### RHF 的临床表现

#### 急性 RHF(ARHF)

ARHF一般以急性右室扩张、限制左室充盈的心室相互依赖作用、右室前向血流减少和全身静脉压升高为特征。ARHF患者通常显示低灌注和低血压的征象，包括出汗、精神不振、发绀、肢端发凉、低血压和心动过速<sup>151</sup>。虽然胸部听诊可能提示肺部病变，但肺水肿的表现与孤立的ARHF是不一致的。如果肺水肿存在，反而提示ARHF合并了或继发于左心衰。在这种情况下，很多慢性RHF(CRHF)的临床表现(见CRHF)如外周水

肿起初可能不太突出或完全缺失。除了系统性低灌注外，ARHF突出的临床表现包括由于外周氧供减少所致的气短以及房性或室性心律失常。临床检查时，ARHF的体征包括颈静脉压升高伴显著的V波、心前区中部心脏抬举性搏动、右侧第三心音和三尖瓣反流的全收缩期杂音。当ARHF叠加CRHF时，可出现肝肿大、腹水和外周水肿。由于肝包膜受到肝充血的牵张可引起右上腹不适。如果存在卵圆孔未闭(约15%的成人)，在动脉水平的右向左分流可能导致系统性低氧血症和发绀。

### 慢性 RHF(CRHF)

外周水肿通常是CRHF患者最突出的临床特征<sup>63</sup>(表4)。虽然早期CRHF患者起初可能症状轻微，但当右室功能恶化时，心输出量的降低可导致进行性运动不耐受和衰竭。在右房压升高时，房性快速性心律失常是常见的，并能导致CRHF的血流动力学恶化<sup>152</sup>。室性心动过速和心脏传导阻滞是另一些电生理并发症，而且是这个人群SCD的常见原因。在肺动脉高压患者中，CRHF与发病率和死亡率增高密切相关<sup>114,153</sup>。

CRHF对终器官功能有害影响所致的一系列血流动力学改变，在CRHF与原发性左心衰之间是不同的，作为右室扩张的结果，前者代表了由心室相互依存所致的中心静脉压(CVP)升高合并左室充盈降低<sup>18,63</sup>。最近的研究还提示，在原发性左心衰竭时发生的终器官功能不全的病理生理中，CVP增高是主要作用<sup>39</sup>。在CRHF的后期，当系统输出量降低时，终器官功能受损可能是由于中心静脉充盈压升高和心输出量降低引起的(图7)。在伴随毛细血管后肺动脉高压的情况下，系统静脉压升高可阻碍肺淋巴引流、减少肺液体清除、加重肺水肿和促进胸腔积液的发生<sup>18</sup>。在CRHF时，最常受累的器官是肾脏和肝脏，最近的研究还牵连到胃肠道<sup>154,155</sup>。

### 心肾综合征

在RHF患者中，即使没有心输出量降低，CVP增高和随之发生的肾静脉压升高也可使肾功能恶化<sup>157</sup>(图10)。在各种原因的心衰患者中，CVP升高已被确定为肾功能受损的一项独立危险因素<sup>39,157</sup>。临床特征包括尿量减少、液体潴留加重和利尿剂需求增多<sup>63</sup>。实验室异常包括血清尿素氮和肌酐水平升高<sup>63</sup>。在急性心衰的情况下，血清肌酐和尿素氮水平升高和加重是预后不良的独立预测指标，除非它们是由显著的充血减轻引起的<sup>158</sup>。意味着肾功能恶化的这些所见，在因果关系上可能与不良预后相关，或可能部分意味着心衰和心功能恶化的现象。此外，这些发现可能限制医生积极追求利尿和使用指南导向的包括RAAS抑制剂在内的药物治疗，而可能促进有不利作用的正性肌力药物的使用。人们为明确同时缓解充血、改善临床心衰、保留或改善肾功能等治疗方法做出了相当大的努力，已获得有限的成功<sup>159,161</sup>。需要继续研究右心功能与心肾综合征的相互关系。

在右室充盈压增高时，日益增多的急性肾损伤的证据，可能鼓励医生错误地减少洋利尿剂治疗。然而，这种行为可能是有害的，因为存在一个众所周知的“驼峰”，人们必须给予克服，以充分改善利尿变得越来越有效的血流动力学。如果容量状态不明或担心临床表现属于孤立的RHF，那么，经肺动脉导管检查可能是有益的。

### 心肝综合征

充血性肝病这一术语是用词不当，因为它一般是由于肝充血合并肝灌注减少引起的。随着时间推移，充血性肝病可能导致心源肝硬化的发生<sup>155,162</sup>。最显著的实验室异常包括胆汁淤积的标志物(胆红素、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶)和合成功能改变(凝血酶原时间延长)。这些实验室异常要比转氨酶升高更常见<sup>163,164</sup>。已经发现三尖瓣反流的严重程度与肝功能异常密切相关<sup>165</sup>，而在心衰患者中，胆汁淤积的标志物与死亡率独立相关<sup>163,164</sup>。同样，高胆红素血症是肺动脉高压患者预后不良的一项危险因素<sup>166</sup>。在这些异常的情况下，考虑行先进的心衰治疗如心脏移植的患者，可能需要肝活检以排除肝硬化，尤其是在肝脏影像也异常的患者<sup>167</sup>。此外，终末期肝病患者存在发生门静脉性肺动脉高压的风险，这与肝移植后预后不良相关<sup>168</sup>。转氨酶孤立而显著的升高更多的是由于心输出量严重降低或心源性休克所致，对正性肌力药物的反应要比利尿治疗更好。

血氨增高也与失代偿性心衰的不良预后相关<sup>169</sup>。

### 胃肠道受累

由于CVP增高和心输出量降低，RHF可能损害胃肠道功能，导致吸收减少和营养不良<sup>155,169</sup>。内脏静脉充血伴腹部淋巴流量不足可引

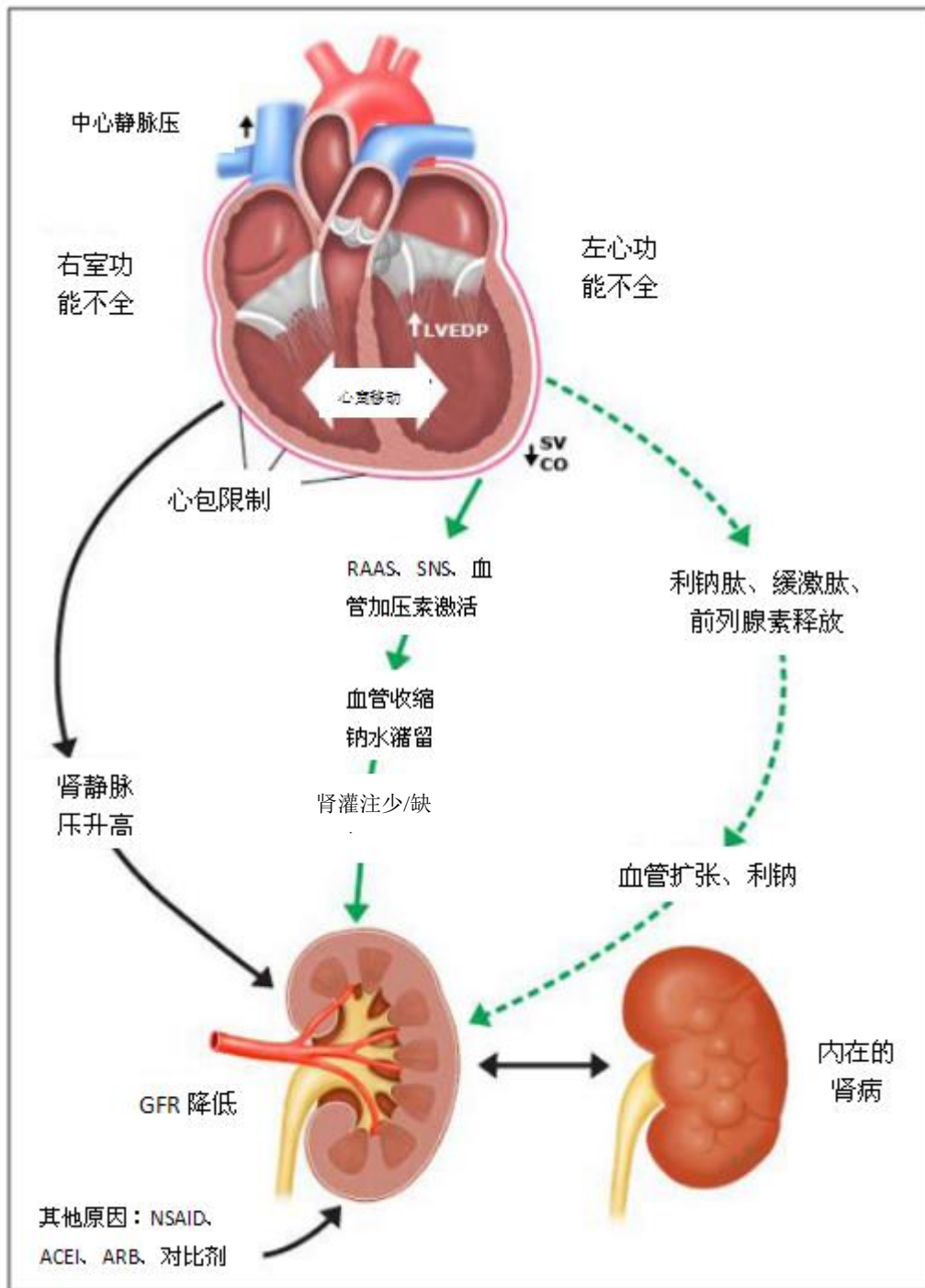


图10. 心肾疾病的病理生理学；导致肾脏损伤的急性失代偿性心力衰竭。

ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂;ARB=血管紧张素2受体阻滞剂; CO=心输出量;CVP=中心静脉压;GFR=肾小球滤过率; LVEDP=左室舒张末期压;NSAID=非甾体类抗炎药;RAAS=肾素-血管紧张素醛-固酮系

统;SNS= 交感神经系统;SV=搏出量。

经允许转载自Kiernan MS, Udelson JE, Sarnak M, Konstam M. Cardiorenal syndrome: definition, prevalence, diagnosis, and pathophysiology. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate.

156. Accessed on January 30, 2018. Copyright © 2017, UpToDate, Inc. For more information, visit [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

起间质水肿，继而腹内压力增高，可能促进RHF诱导的肾衰竭<sup>155,170</sup>。内脏水肿还损害肠道的屏障功能，让肠腔中的微生物产生的毒素进入血流，可能进一步抑制肾功能和促进系统性炎症<sup>154,171</sup>。失蛋白性肠病，一种与单心室生理最相关的并发症，与其他类型的RHF包括严重的三尖瓣反流，还不是太常见<sup>172,173</sup>。实验室异常包括血清白蛋白降低和粪便 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶增高。

## RHF 的评估

### 体格检查

严重RHF患者可能显得憔悴、呼吸过速和发绀。明显RHF的患者因三尖瓣反流通常有颈静脉压升高伴有显著的V波。心房颤动是常见的。窦性心律患者可有由于右室舒张异常引起的突出的A波。随着右室顺应性的降低，也可见到颈静脉压随吸气升高(库斯莫尔征)。肝-颈静脉回流征，定义为平静自然呼吸时，按压腹部至少持续15秒，颈静脉持续升高 $>3$  cm，可揭示微妙的静脉高血压<sup>174</sup>。可观察到心前区右室隆起、肝肿大和腹水、下肢或胫前水肿。对于继发于肺动脉高压的RHF患者，听诊时可听到肺动脉瓣第二心音(P<sub>2</sub>)亢进。相反，对于CHD患者，在有结构性或肺动脉瓣畸形术后的病例中，P<sub>2</sub>是柔和的甚或是听不见的。可能存在低振幅的三尖瓣关闭不全的全收缩期杂音。吸气时收缩期杂音幅度增强(卡瓦略征)可将三尖瓣反流与二尖瓣反流相鉴别。对于CHD如已修复的TOF患者，在胸骨左上缘可听到肺动脉瓣狭窄并关闭不全的来回式杂音，放射到肺部。

### 心电图(ECG)评估

CRHF通常伴有电轴右偏，R:S振幅比在V<sub>1</sub>导联 $>1$ 、在V<sub>1</sub>导联R波 $>0.5$  mV，P波振幅在II、III和aVF导联 $>2.5$  mm或在V<sub>1</sub>导联 $>1.5$  mm，表明右房扩大(图9B)。ARHF可能伴有窦性心动过速和在V<sub>1</sub>导联呈qR型<sup>175,176</sup>。在I导联起始S波偏移、在III导联起始Q波偏移和在III导联T波倒置(SI, QIII, TIII)可能表明急性右室牵张如大面积的肺栓塞(高特异性，低敏感性)。房性心律失常特别是心房扑动是很常见的。

### 血清标志物

在CRHF患者，转氨酶可能正常或轻度升高;然而，在ARHF，转氨酶水平通常是高的<sup>177</sup>。在严重的CRHF，肝脏的合成功能可能受损，出现白蛋白降低和国际标准化比率升高。胆红素升高可能与被动充血或胆汁淤积相关或提示开始纤维化和肝硬化。在更严重的病例，伴有系统性低灌注的静脉充血可能导致肾功能不全，特征是血清尿素氮和肌酐水平升高<sup>39</sup>。

### 超声心动图 (UCG)

UCG评估右室的指南在别处可查到<sup>178</sup>。因为右室复杂的几何形态和位于胸骨后、显著的观察者内变异性，标准成像参数包括三尖瓣环收缩期偏移(TAPSE)、右室面积变化率(RVFAC)、以及经组织多普勒测量的三尖瓣环收缩速率的负荷和角度依赖，故经2维UCG定量测量右室存在局限性<sup>179</sup>。虽然当经斑点示踪获得时，应变和应变率是独立于心室形态的且是角度独立的，但这些测量本质上是负荷依赖的<sup>180</sup>。右室应变成像日益变成一种受欢迎的评估肺动脉高压的工具，而且当由经验丰富的操作者来实施时，它是独立于预后的<sup>116,117</sup>。然而，除了当前缺乏标准和常模数据外，考虑到高度的变异性，美国UCG学会还不推荐组织多普勒用于此目

的<sup>178</sup>。

### 右室大小

与测定体积的MRI相比，因为右室复杂的形状，故右室大小的2维测量可能是不正确的<sup>181</sup>。在心尖4腔切面，如果舒张末期右室面积大于左室面积，提示右室增大。右室基底线性尺寸 $>4.2$  cm也提示明显扩大。在肋下切面，右室舒张末室壁厚度 $>5$  mm表明肥大<sup>178</sup>。

### 右室功能

右室运动主要受制于纵向(基底到心尖)缩短和收缩期增厚。右室的纵向缩短可通过TAPSE(正常参考限度 $\geq 1.7$  cm)来测量。TAPSE反映三尖瓣环单点的收缩运动，而不管中部、心尖和游离壁节段的影响<sup>178</sup>。三尖瓣环的运动受既往心脏手术的影响，这可能使得TAPSE在这个人群中不太有用。另外的右室收缩功能的测量包括RVFAC  $<35\%$ 和在三尖瓣环平面右室组织多普勒S'速率 $<10$  cm/s。3维超声正作为一种潜在的评估右室大小和收缩力的替代方法而兴起，或许更加准确<sup>182,183</sup>。对于测量肺动脉高压和CHD患者的右室大小，3维超声与MRI之间存在密切的相关性<sup>184,185</sup>。

正如在肺动脉高压患者中所证实的，可用组织多普勒测定舒张早期心肌速率，以三尖瓣侧环(E)与舒张早期三尖瓣血流(E')比值(E/E')来测量右室舒张功能<sup>186,187</sup>。

经多普勒探查三尖瓣反流，假定一种充分的多普勒形态，可做出PASP的估计。PASP可被计算为多普勒跨三尖瓣压差加估计的右房压。超声波定位差时PASP可被低估，而如果患者贫血以及在右房压显著升高的病例则被高估。

最近TAPSE/PASP比值已被提出作为右室-肺动脉偶联的一个潜在标志物，因为TAPSE反映右室收缩功能而PASP是后负荷的替代指标<sup>188</sup>。在HF<sub>r</sub>EF和HF<sub>p</sub>EF人群中，死于相似分布的个体这项比值是低的。

下腔静脉直径和随呼吸的可塌陷性，作为容量状态的一种标志物，可用于估计右房压力。肝静脉倒流表明重度三尖瓣反流，而房间隔向左弯也表明右房压高或容量超负荷。虽然容量超负荷和压力超负荷通常同时发生，但舒张期房间隔展平与容量超负荷状态相关，而收缩期展平更符合压力超负荷。

### 心脏磁共振(MRI)

心脏MRI可提供整个心脏的3维断层成像，已经成为定量包括CHD患者在内的右室容量、质量和射血分数的金标准<sup>189-193</sup>。延迟钆增强的方法能识别右室纤维化的区域，尽管鉴于右室壁较薄，与用于左室纤维化定量相比，这可能更具挑战性。已经研发出在深吸气和呼气时行动态实时成像，来检出右室容量变化和间歇性室间隔变平<sup>194</sup>。速率编码的方法也能测定心输出量。

### 多层螺旋 CT

与心脏MRI和3维UCG相似，多层螺旋CT可提供有关右室大小和功能的容积信息<sup>195,196</sup>。对比剂增强CT的高分辨率与其快速扫描的程序相结合，使其成为一种吸引人的右室评估模式。CT的局限性包括需要弹丸注射有潜在肾毒性的对比剂和需要电离辐射，这对于包括儿童在内的辐射敏感的患者群和连续监测研究是一个问题。虽然患者必须能够平躺和控制呼吸，但与心脏MRI相比，扫描过程费时较短。此外，植入装置不妨碍CT的使用，考虑到扫描时间变短恐怖幽闭症是罕见的问题。

### 放射核素成像

放射核素成像能用于评估右室大小、功能和浸润<sup>144</sup>。鉴于与其他成像模式比起来，其空间分辨率较差且需要电离辐射，故它不太常用于上述目的。然而，鉴于其依赖计数密度而不是依赖几何假设(后者可能受到复杂的右室几何形状的妨碍)，放射核素心室造影测定右室容量要比超声更准确。据报道在肺动脉高压病例中，

右室摄取<sup>[11F]-2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖</sup>增高，包括其示踪对肺血管扩张剂的治疗反应有潜在用途<sup>197,198</sup>。焦磷酸钨成像是检测某些浸润过程的一种敏感方法，特别是心脏受甲状腺素转运蛋白淀粉样变累及时。对于通过其他影像模式检出的伴右室扩大的肺动脉高压患者，通过通气/灌注扫描筛查慢性血栓栓塞性肺动脉高压，它是最常用的。

### 胸片

在右室显著扩大的病例中，在胸片上心脏的轮廓会呈球形外观。在侧位片上胸骨后间隙的消失也表明右室扩大。心脏轮廓右移，远远超出了脊柱，几乎总是表明右房扩大(这种改变是一个巨大的右房)。与肺动脉高压并存，主肺动脉将扩大，而远端肺动脉分支可能有一种“修剪过的”的外观<sup>199,200</sup>。有时通过扩大的奇静脉可识别CVP增高。肺血管重新分布，肺纹理增多，克氏线是肺静脉高压的征象，在慢性双心室衰竭的情况下，当肺血管阻塞性病变更进展和RHF的征象重于LHF时，上述证据通常会减弱。在严重心衰存在时，胸腔积液是常见的，特别是当肺静脉和系统静脉压两者均升高时。

**表5 右心功能的血流动力学评估**

与右室相关的血流动力学参数		
变量	计算	在特定人群中与临床事件相关的域值
RAP	RAP(或 CVP)	>15 mm Hg(LVAD 后 RHF)83,201
右到左充盈压不协调	RAP:PCWP	>0.63(LVAD 后 RHF)76 >0.86(AMI 时的 RHF)202
肺动脉搏动指数	(PASP-PADP)/RAP	<1.0(AMI 时的 RHF)203 <1.85(LVAD 后 RHF)204
右室搏出功指数	(MPAP-CVP)×SVI	<0.25-0.30 mm Hg L/m2 (LVAD 后 RHF)205,206
PVR	(MPAP-PCWP)/CO	>3.6 WU(LVAD 后 RHF)207
PA 顺应性	SV/(PASP-PADP)	<2.5 mL/mm Hg(慢性心衰时的 RHF、在 PAH 时的 RV-PA 偶联)26,115

CO =心输出量;CVP=中心静脉压;LVAD=左室辅助装置;MI=心肌梗死;MPAP=平均肺动脉压;PA=肺动脉;PADP=肺动脉舒张压;PAH=肺动脉高压;PASP=肺动脉收缩压;PCWP=肺毛细血管楔压;PVR=肺血管阻力;RAP= 右房压;RH=右侧心;RHF=右心衰;RV=右室;SV=搏出量;SVI=搏出量指数(SVI=心脏指数/心率);WU=伍兹单位。

经允许改编自Kapur等<sup>208</sup>。Copyright © 2017, American Heart Association.

### 右室功能的血流动力学评估

已经识别几种血流动力学变量，作为主要是在LVAD术后RHF发生的危险因素<sup>77</sup>(表5)。在各项研究中，就右室功能的成像参数来说，血流动力学关联在很大程度上是不一致的。右房压增高，尤其是这种升高是与PCWP升高不成比例时，是RVD的一项标志物<sup>83,201</sup>。正常的RA/PCWP比值≈0.5;更高的比值意味着RVD<sup>209,210</sup>。术前RA/PCWP比值>0.63与LVAD术后RHF相关<sup>76</sup>。肺动脉搏动性是RHF的另一项潜在相关因素<sup>203,204</sup>。肺动脉搏动压指数，定义为肺动脉搏动压(肺动脉收缩压—肺动脉舒张压)与右房压的比值，最近已被提出作为不成比例的RVD的一项敏感标志物，并且是心室辅助装置植入后RHF的一项预测指标<sup>203</sup>。然而，这项指标还需要在大型前瞻性的队列中进行验证。右室搏出作功指数[(平均PAP-RAP)×SV指数X]是一项明确的右室功能的标志物。搏出指数是通过心脏指数除以心率来计算的。然而，右室搏出作功指数受前负荷的影响，而其计算取

决于多项测量参数，这些参数均易受采集误差的影响<sup>201,211-213</sup>。

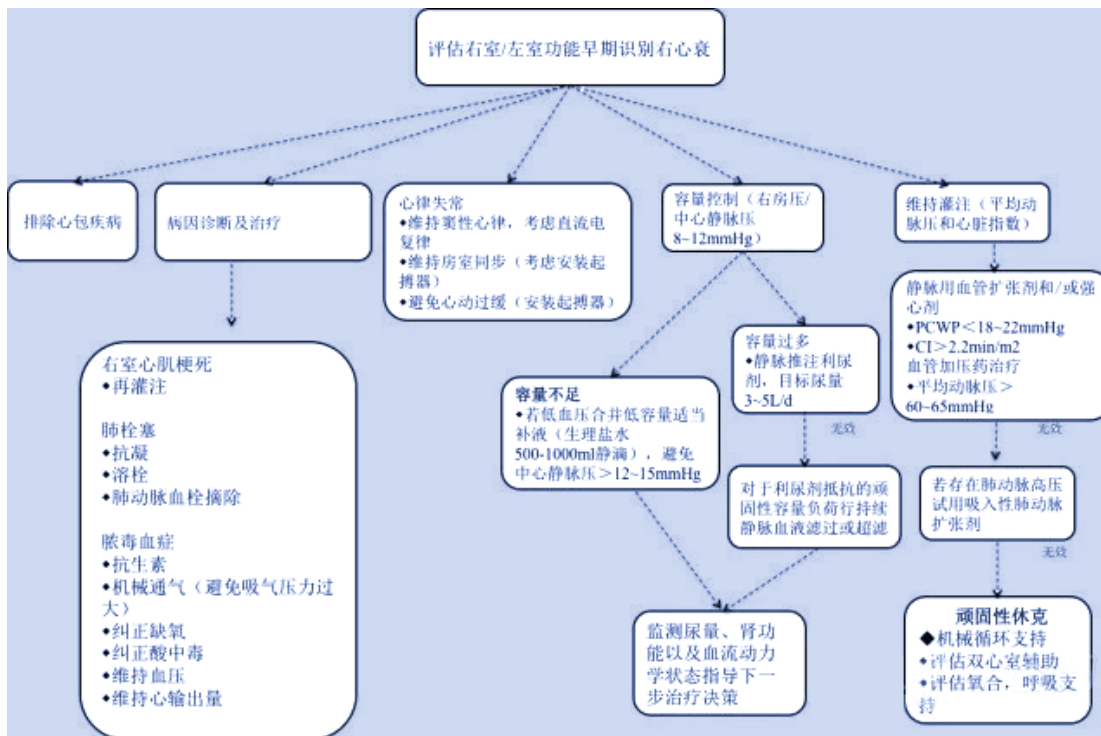
## RHF 的风险模型

耐用的机械辅助循环装置越来越多地提供给晚期心衰患者，作为心脏移植的一种桥接或长期目标治疗<sup>214</sup>。尽管连续血流LVAD的使用有了技术进步，但RHF仍然是LVAD植入后发病率和死亡率的主要原因<sup>179,215</sup>。术后RHF可在离开手术室前立即发生，而在其他情况下，由于潜在的心肌病变、三尖瓣反流加重或肺动脉高压，也可经数周、数月甚或数年才发生<sup>84</sup>。已经研发出几种预测评分系统以促进术前识别LVAD后存在RHF风险的患者<sup>76,78,83,201,205,207,216</sup>。年龄、生命体征、侵入性血流动力学指标、UCG参数、终器官功能指标以及对心肺支持的需求等，已被用于识别高风险个体。虽然这些评分系统在其被研发的队列中表现良好，但在外部验证研究中表现则没有那么好<sup>217</sup>。RHF复杂的生理可使术后事件的准确预测变复杂，而这些评分系统是不能合并术中参数或能促发ARHF的事件的。这些事件包括输液引起的容量负荷和肺血管阻力短期增高，后者可继发于低氧血症、酸中毒、或由于机械通气引起的气道压力增高<sup>77</sup>。此外，预测模型不能模拟RV-LVAD的相互反应、LVAD血流动力学对右室功能的直接影响包括右心循环的容量负荷、和影响右室搏出量的室间隔收缩模式的几何改变<sup>27</sup>。风险评分系统的其他局限性，包括研究人群的异质性和采用的RHF定义的变异性<sup>217</sup>。

患者的整体临床表现往往是与衰竭的右室密切相关的，更急重的疾病与更严重的RHF相关。伴系统灌注不足的重度RHF通常以血管扩张、肺间质液体漏出以及系统炎症为特征，在没有感染的情况下，可能伴有发热<sup>218</sup>。可能存在显著的血管扩张，对于这种分布性休克的另类原因不要误解。难治性休克一般伴有严重的双室功能不全<sup>219</sup>。没有单独的参数能充分地、高敏感性或特异性地检出临床明显的RHF。右室功能的评估需要一种多模态的方法，仔细评估跨越血流动力学、血液学和影像参数的趋势。当跨越各种模态的多种参数集中提示RVD的状态时，可提高RHF临床诊断的可信度。

## 评估右室功能的生物标志物

人们对识别生物标志物如NT-proBNP很感兴趣，以帮助指导心衰患者的检出和管理。然而，在历史上，关注焦点是检出左室功能不全的患者<sup>220</sup>。NT-proBNP也可用于主要是RHF的患者，但特异性较差<sup>118,221</sup>。同样，BNP升高见于左心和右室功能不全，对于区别每个心室功能不全的水平，它是不可靠的标志物<sup>222,223</sup>。然而，BNP是RHF伴肺动脉高压患者有用的预后标志物<sup>224</sup>。在RHF情况下，其他生物标志物如肌酸激酶-MB和肌钙蛋白的可靠性尚未完全明确<sup>225-227</sup>。有急性肺栓塞的情况下，BNP和肌钙蛋白升高有预后不良的意义<sup>228,229</sup>。



**图11 急性右心衰的管理。**

所有管理必须与认识病人的血流动力学状态来进行。如果临床上这种状态是不明确的，那么应当进行侵入性评估或监测。血流动力学指标可为个体化治疗提供粗略的指导。

AV=房-室;CI= 心脏指数;CVP=中心静脉压;CVVHF= 连续静脉-静脉血液滤过;DCCV=直流电心脏复律;IV=静脉内;LV=左室;MAP=平均动脉压;NS=生理盐水;PAH=肺动脉高压;PCWP, =肺毛细血管楔压;PM=起搏器;RAP=右房压;RHC=右心导管;RV=右室;UF超滤;UOP=尿量。

几项小型的，主要是探索性的研究，主要检验了CHD和肺动脉高压患者右室特异的基因表达模式，如微小RNAs、外泌体和与RHF相关的蛋白质<sup>230-238</sup>。一项研究使用无偏差的RNA序列在RVD的患者中，检出了几种不同表达的基因<sup>239</sup>。其中STEAP4、SPARCL1和VSIG4在右室和左室之间表达不同，提示其右室特异的生物标志物的作用。Lewis等<sup>240</sup>采用质谱分析方法，在11例肺动脉高压患者中检出了21种与RHF血流动力学指标密切相关的代谢产物。同样，早期的动物研究检出了与右室衰竭而不是与左室衰竭相关的独特的微小RNA<sup>238</sup><sup>241</sup>。识别新的右室特异的生物标志物可能促进RHF的靶向治疗<sup>242</sup>。

## ARHF 的药物管理

ARHF的管理要用药物，侧重在容量、前负荷、心肌收缩力以及右室后负荷的管理，必要时使用机械循环支持(MCS)(图11)<sup>243,244</sup>。应识别肺循环和左室充盈的异常，作为降低右室后负荷和增强右室功能的目标。

### 容量管理

ARHF的一项关键考虑是容量管理，在初始检查时，就应确定患者的容量状态<sup>245</sup>。一级目标应当降低左房压力，旨在减轻充血和搏动的右室负荷<sup>16</sup>。在没有总容量超负荷如外周水肿的情况下，仔细观察静脉搏动，应能使临床医生明确大多数病例是否存在CVP升高。心房收缩面对顺应性差的右室形成的大A波，和由顺应性差的右房或显著三尖瓣反流引起的大V波，可使这一检查受到混淆。如果容量状态不明或如果患者血流动力学不稳定或肾功能恶化，用中心静脉导管或肺动脉导管监测对治疗的反应，或许是有益的<sup>210,245</sup>。

ARHF是一种需要容量负荷的前负荷依赖的情况，这种观点是过于简单化。在ARHF合并低血压的情况下，

虽然考虑少量静脉内推注液体可能是合理的，但如果这引起右室扩张、三尖瓣反流、右室后负荷增高以及引起缺血的室壁张力增高，过高的右室前负荷也许导致进一步的临床恶化<sup>18,246-248</sup>。当右室扩张时，在舒张期室间隔被推向左侧。心包顺应性的限制引起右室受限，可导致左室充盈受损和心输出量降低。这种心室相互依赖的作用，对降低心输出量，通常要比右室射血分数受损更重要。如果CVP大于8-12 mm Hg，减轻充血以恢复更有利的室内负荷情况，并使室间相互反应正常，患者就可能从中获益<sup>249</sup>。侵入性血流动力学监测，对确定维持适当的前负荷所需的最佳右房压力，是非常有用的。减轻充血可使右室减压、降低心室相互依赖、有效的左室舒张期压力-容积曲线向下移位、左室充盈改善，从而可使每搏量、心输出量和血压增高。

### 利尿剂

在急性失代偿的情况下，利尿剂抵抗或许是有有效治疗的一种障碍<sup>250,251</sup>。因为各种因素的综合，包括CVP升高和肾静脉充血、低血压、低输出量以及少尿性急性肾损伤，患者可能对大剂量静脉内洋利尿剂没有反应<sup>252</sup>。对于起初干预无效的患者，采用早期、积极的大剂量利尿剂快速滴定策略，尽管有效性还没有明确证实，但有大量的安全性证据<sup>159,160</sup>(表6<sup>253</sup>)。考虑加一种噻嗪类利尿剂与静脉内洋利尿剂一起以增强利尿是合理的<sup>160,254</sup>。尽管大剂量与小剂量螺内酯治疗急性心衰的试验没有带来临床预后的改善，但醛固酮拮抗剂或许有助于维持钾稳态以免丢钾<sup>255</sup>。同样，碳酸酐酶抑制剂能改善由于积极的洋利尿剂和噻嗪类利尿剂治疗所致的低氯性代谢性碱中毒。

对于明显容量超负荷的低血压患者，不应使用利尿剂。在这种情况下，低血压是危重患者的标志，应采取措施用血管活性药物支持血压，同时试图用利尿剂或肾替代治疗改善临床充血。需要用血管收缩药物和血流动力学持续很差的低血压，强烈提示应当考虑用MCS。

### 肾脏替代治疗

在对逐步增加的利尿治疗没有反应的患者中，可能需要持续的静脉-静脉血液透析或超滤，以机械地移除血管内容量<sup>245,254</sup>。应当小心，不要以超过身体能将血管外液体转移进入血管内(血浆回填率)的速率去除液体，因为这种过度利尿很可能是急性肾功能不全新发或加重的结果<sup>249</sup>。血液浓缩的标志物包括血红蛋白、红细胞比容、血清白蛋白以及血清总蛋白水平<sup>158,256</sup>。

超滤，指的是通过血浆穿透一层半透膜滤过从静脉隔室移除等渗液体，在很多试验中已经评估了对急性心衰的治疗，尽管没有特别针对RHF患者。UNLOAD(超滤与静脉注射利尿剂治疗因急性失代偿性充血性心衰住院的患者)试验显示，与静脉内用利尿剂相比，早期超滤可产生更大的体重和液体丢失<sup>257</sup>。然而，随后的CARRESS-HF试验(急性失代偿性心衰肾挽救研究)，对于急性心衰并肾功能恶化患者，与规定的利尿剂逐步加量治疗相比，没有证实超滤的获益<sup>253</sup>。利尿剂方案(表6)包括大剂量洋利尿剂通过静脉推注和连续滴注、加用噻嗪类利尿剂、选择的静脉内用正性肌力药和血管扩张剂治疗。AVOID-HF试验(Aquapheresis与静脉内用利尿剂和心衰住院)旨在澄清在急性心衰管理中超滤的作用，但在赞助商撤回财政支持后，该试验被提前终止<sup>258</sup>。鉴于超滤或许有助于移除液体，可用的证据并不支持超滤作为急性心衰的一线治疗，而应保留其用于对利尿剂加量治疗耐药的持续性充血患者。

**表6 阶梯式药物治疗:CARRESS-HF试验的治疗方案**

阶梯式药物治疗方案	
从随机到96小时, 每日评估尿排出量	
尿量>5 L/d→必要时, 减少当前的利尿剂使用剂量	
尿量3 - 5 L/d→继续当前的利尿剂方案	
尿量<3 L/d→见利尿剂风格表	
24小时评估	
尿量推荐如上	
如尿量<3 L/d, 进入网格表下一步	
48小时评估	
尿量推荐如上	
如尿量<3 L/d, 进入网格表下一步	
如SBP <110 mm Hg、EF <40%或右室收缩功能不全, 考虑以2 μg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> 使用多巴胺或多巴酚丁胺	
如SBP >120 mm Hg (任何EF)、症状严重, 考虑使用硝酸甘油或奈西利肽	
72-和96-小时评估	
尿量推荐如上	
如尿量<3 L/d, 进入网格表下一步	
如SBP <110 mm Hg、EF <40%或右室收缩功能不全, 考虑以2 μg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> 使用多巴胺或多巴酚丁胺	
如SBP >120 mm Hg (任何EF)、症状严重, 考虑使用硝酸甘油或奈西利肽	
考虑血流动力学指导的静脉注射治疗、左室辅助装置、透析或联合超滤	

利尿剂网格表		
当前剂量	推荐剂量	
	每日洋利尿剂(以呋塞米为例)剂量	噻嗪类剂量
A. <80 mg	40 mg IV 推注 +5 mg/h	无
B. 81-160 mg	80 mg IV 推注+10 mg/h	美托拉宗 5 mg qd
C. 161-240 mg	80 mg IV 推注+20 mg/h	美托拉宗 5 mg Bid
D. >240 mg	80 mg IV 推注+30 mg/h	美托拉宗 5 mg Bid

CARRESS-HF =急性失代偿性心衰的心肾挽救研究;EF=射血分数;IV静脉内;Loop=等同于呋塞米的洋利尿剂剂量;LVAD=左室辅助装置;RV=右室;SBP=收缩压;UO=尿量。

经允许转载自Bart等<sup>253</sup>。Copyright © 2012, Elsevier.

### 血管活性药物治疗

在ARHF的管理中，血管活性药物治疗起着重要的作用。治疗的整体目标包括降低右室后负荷、增加前向血流以及增加右室灌注。指导选择血管活性药物治疗ARHF的临床试验很少，大多数可用的数据是来自观察性系列<sup>148,259,260</sup>。药物选择依赖临床医生的经验、专家共识意见、和对化疗药物作用机制和心血管生理学的坚实理解。如果患者仍然治疗无效，肺动脉导管可能有助于测定双心室的充盈压和心输出量<sup>245</sup>。

### 降低前负荷

纠正可逆的PVR升高的原因如低氧血症和酸中毒是首要的考虑。血管扩张剂通过松弛血管张力，降低收缩期负荷，使之更有效地收缩。非选择性的血管扩张剂包括静脉内用硝酸甘油和硝普钠，可降低PVR和全身血管阻力、增加右室和左室搏出量并促进肺循环和体循环减轻充血<sup>261-263</sup>。从概念上讲，血管扩张剂治疗还可缓解肾静脉充血并增强肾功能，但在急性心衰并心肾疾病患者中研究时，这一策略还没有阳性结果<sup>161</sup>。硝酸甘油和硝普钠半衰期短，在低血压事件中有优势。

部分选择性肺血管扩张剂可给临床医生降低PVR提高右室搏出量提供另一种选择<sup>261</sup>。对于适当选择的患者，可用的药物包括吸入和胃肠道外用的依前列醇和一氧化氮<sup>260</sup>。当考虑长期使用肺血管扩张治疗时，应当认识到在左室疾病患者中已经观察到不良反应<sup>264</sup>。吸入的药物具有避免系统性低血压和或加重通气/灌注不匹配的优势。在主要的观察性研究中，短期使用吸入的一氧化氮治疗肺动脉高压<sup>265-267</sup>，RVMI或PE<sup>268,269</sup>和LVAD植入后<sup>270-272</sup>的患者，可使PVR降低、右室射血增多、右室膨胀减轻和改善氧耗。然而，在慢性心衰患者，使用吸入的一氧化氮所至的右室输出量增多，由于已经容量超负荷或顺应性很差的左室充盈压突然升高，可促发急性肺水肿<sup>273</sup>。

口服药物有5型磷酸二酯酶抑制剂(PDE5is)。据报道这类药物对LVAD植入后合并ARHF的持续性肺动脉高压，具有有益的影响<sup>274</sup>。但这些发现存在不一致<sup>274,275</sup>。

### 增强心肌收缩力

从广义上来说，正性肌力药可增强心肌收缩力和增加衰竭的右室搏出量，同时降低右室舒张末期容量和压力。如果心输出量和血压不足，应当考虑用正性肌力药以增加前向血流并可能改善灌注，要认识到其诱发心肌缺血和心律失常的可能性<sup>276</sup>。米力农和多巴酚丁胺有正性肌力药和血管扩张剂的联合特性<sup>277-279</sup>。因此，它们可诱发或加重低血压，但如果左室前负荷充足，这是不太可能的，其使用可使心输出量增高。总之，多巴酚丁胺与米力农的直接比较显示，临床结局相似，包括相似的血流动力学效应和心律失常潜能<sup>280,281</sup>。

与多巴酚丁胺相比，米力农可使右室和左室舒张末期压力降低更多。因为其有强力的肺动脉和系统血管扩张特性<sup>282,283</sup>。此外，米力农引起心动过速不太常见，故在合用 $\beta$ 受体阻滞剂时，是更合理的选择。在长期输注米力农的过程中，患者还不太可能发生耐药。然而，与多巴酚丁胺相比，米力农更可能促发低血压，特别是在静脉推注时，这种低血压随后停药也不太容易逆转。在这种情况下，鉴于其半衰期长，可能需要血管加压素支持来对抗血管麻痹。此外，米力农一部分是由肾脏清除的，故在确定适宜的剂量时，必须考虑估计的肾小球滤过率。

多巴酚丁胺具有半衰期短、起效迅速和停用后作用即消失的优势。它仅有适度的血管扩张作用，通过 $\beta_2$ -肾上腺能介导的外周血管扩张，因此，引起低血压的倾向较低。相应地它对右室和左室后负荷影响较轻。在罕见的情况下，多巴酚丁胺可引起嗜酸性细胞性心肌炎，这可进一步导致心功能恶化<sup>284</sup>。

虽然短期使用正性肌力药可使血流动力学改善，但长期使用与心肌氧耗增多和潜在死亡率增高相关<sup>276,285-288</sup>。在因急性心衰住院的患者中，临床指南不推荐常规使用这些药物<sup>245</sup>。

### 维持灌注

在低血压的情况下，为了维持足够的灌注，使用兼有正性肌力和血管扩张特性的药物是必要的。比较血管活性药物预后的研究有限<sup>289</sup>。在明显低血压(SBP < 80–90 mm Hg)的情况下，鉴于 $\alpha_1$ 受体激动剂固有的正性

肌力特性和剂量依赖的血管扩张作用，多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素是有用的增强心肌收缩力的辅助药物<sup>290,291</sup>。例如，去甲肾上腺素是一种有效的 $\alpha_1$ 受体激动剂，伴有较弱的 $\beta$ -受体活性。其使用引起血管收缩，伴有不太明显的正性肌力和变时性作用。

认识到心室后负荷增高的负面影响，由外周血管扩张引起的顽固性低血压对起初的干预无效的病例，可能需要使用更纯粹的血管加压素如精氨酸加压素或苯肾上腺素<sup>292</sup>。精氨酸加压素引起外周血管收缩，对PVR的影响较小，并且通过选择性收缩出球微小动脉支持肾小球滤过，具有有益的作用<sup>292,293</sup>。这些药物能提高平均动脉压，改善冠脉灌注和降低右室心肌缺血的风险。此外，用精氨酸加压素支持治疗或许有利于限制儿茶酚胺的致心律失常特性。但应力图尽快终止这些治疗。

## RHF 的药物管理

### 利尿剂和限钠

与ARHF相似，利尿剂仍然是治疗CRHF充血的中流砥柱<sup>109,245</sup>。除了其他因素如共存的肾病外，根据RHF的发病机制和严重程度，需要利尿治疗的强度可能不同。由于RHF患者的左室充盈压可能正常或较低，故需要临床监测来防止肾前氮质血症和肾功能恶化。与ARHF相似，CRHF容量管理的目标是为了足够的左室充盈要维持足够的前负荷，同时要缓解右室容量超负荷、心室相互依存和充血。

CRHF患者，因为包括RAAS轴的上调在内的神经激素激活，引起液体和钠潴留，通常需要大剂量的利尿剂<sup>294</sup>。充血导致容量分布增多、引起药物吸收和肾小管药物传送受损的内脏水肿、和由于慢性Na-K-2CL阻滞所致的过度增大的远端肾单元钠吸收反弹<sup>252, 295</sup>。包括洋利尿剂与噻嗪类利尿剂的联合治疗，通过钠重吸收的顺序肾单元阻滞或许有助于增强尿钠排泄<sup>160</sup>。与呋塞米相比，托拉塞米有更加一致的吸收，特别是在失代偿期间，可能是治疗CRHF首选的洋利尿剂<sup>295,296</sup>。

根据AHA/ACC心衰实践指南，对于有症状的心衰患者，为减轻充血症状，认为限钠是合理的<sup>245</sup>。这一推荐适用于症状性双室心衰或孤立的RHF，但应注意还没有大规模的研究来证实在这类人群中限钠的安全性或有效性。对于症状性CRHF患者，临床医生应考虑一定程度(即 $<3$  g/d)的限钠，但数据不足和各种指南推荐的不一致，使得难以提供准确的推荐<sup>245,297</sup>。同样，对于难治性充血并低钠血症的患者，认为限制液体(1.5–2 L/d)是合理的<sup>245</sup>。

### 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂和肼苯哒嗪

双室功能不全患者应当根据当前慢性心衰管理实践指南来管理<sup>245,298</sup>。与对HFrEF管理明确可用的指南相比，很少有证据可用于指导以RHF综合征为主的治疗。小规模、单中心的研究持续使用 $\beta$ 受体阻滞剂<sup>299-307</sup>、RAAS抑制剂<sup>308-311</sup>及肼苯哒嗪<sup>312</sup>，但结果是不一致的，且在不同人群间变异很大，取决于RHF的发病机制<sup>313-315</sup>。早期用包括肼苯哒嗪在内的全身血管扩张剂治疗肺动脉高压患者，产生了不一致的血流动力学获益<sup>312,316,317</sup>。这些药物还通常与严重不良事件相关<sup>318-320</sup>。目前，不推荐ACEI、ARB和 $\beta$ 受体阻滞剂用于治疗肺动脉高压患者，无论是否有RHF<sup>321</sup>，除非伴有高血压、冠心病或左心衰<sup>109</sup>。在由肺动脉高压引起的RHF的情况下，关于盐皮质激素拮抗剂的作用，还没有前瞻性的试验数据可用。

### 地高辛

少数研究评估了使用地高辛治疗CRHF。在早期的小型研究中，当用于合并RVD的肺动脉高压患者时，地高辛与心输出量的右室射血分数急性增高相关<sup>322-324</sup>。在另一些研究中，地高辛治疗严重慢性气流梗阻合并RVD的患者，并不能提高运动能力和右室射血分数<sup>325</sup>。同样，一篇汇总分析没有发现地高辛与右室射血分数、运动能力或NYHA心功能分级改善相关<sup>326</sup>。当长期用于治疗RHF患者时，地高辛的临床有效性仍然未明确<sup>327</sup>。

### 肺血管扩张剂

RHF是肺动脉高压最后的共同通路，在第1组RHF患者中，缓解右室后负荷的血管扩张治疗使预后得到改善<sup>109,110</sup>。对于难治的第4组疾病，现在也有了治疗药物可用，因为利奥西呱，一种可溶性鸟苷酸环化酶激动剂，已显示可使肺动脉内膜切除术后的持续慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者或有不能手术病变的患者的运动能力和PVR改善<sup>328</sup>。虽然有些试验研究了左心疾病(第2组)患者的肺血管扩张治疗，但这些试验没有特别针对有肺动脉高压证据的患者。管理肺动脉高压的综合指南在别处可查阅<sup>109</sup>。SOPRANO试验(评估马西替坦治疗LVAD植入后肺动脉高压患者的有效性和安全性临床研究，NCT02554930)，正在积极研究马西替坦降低LVAD后PVR的潜能。

### 前列腺素类似物

肺血管扩张剂前列腺素类似物的作用已在第1组肺动脉高压患者中进行了广泛的研究，相当比例的这些患者有RVD。在PAH患者中，静脉用依前列醇有长期的临床获益，包括改善生存率 and 功能能力<sup>329, 330</sup>。与依前列醇相比，其他的前列腺素类似物包括曲前列环素和伊洛前列素，更容易使用、半衰期更长、能够经皮下或吸入使用，有相似的药理作用和可比的血流动力学效果。这些药物还可改善第1组肺高压的运动耐力和健康相关的生命质量<sup>331-336</sup>。然而，胃肠外用的前列环素仍然是晚期疾病患者的一线治疗<sup>109,329</sup>。

相反，依前列醇当用于治疗LHF患者时，可导致死亡率增高。一项对严重HFrEF患者的研究，在用依前列醇治疗的患者中，尽管心脏指数增加和PCWP降低，但因为降低生存率的强烈信号而提前终止<sup>264</sup>。同样，依前列醇治疗这一人群不能改善步行距离或健康相关生命质量。不推荐使用前列腺素类似物治疗第2组肺动脉高压<sup>109</sup>。

### 磷酸二酯酶-5 抑制剂(PDE5is)

在第1组肺高压患者中，口服PDE5is，包括西地那非和他达那非，单用或与其他血管扩张剂联合治疗，已被确定是有效且可良好耐受的治疗<sup>337-340</sup>。PDE5is与肺血管重构改善、右室收缩力增强和抗增殖作用相关。它们治疗第1组肺动脉高压患者还与运动能力提高和临床事件率降低相关<sup>337-345</sup>。这些试验并没专门选择RHF患者。

在小型研究中，PDE5i治疗HFrEF并继发性肺动脉高压(第2组)的患者，已被证实可改善运动能力、运动血流动力学和健康相关生命质量<sup>346-349</sup>；然而，这些结果有待于在大型多中心随机的临床试验中验证。一项多中心的PDE5i治疗HFpEF患者的试验，没能证实运动能力或临床状态的改善<sup>350</sup>。这项试验没有专门选择有肺高压或RHF的患者。这些药物耐受良好，一般不伴有临床明显的血压降低，虽然血压的降低可由联用的药物如硝酸酯类而加重。虽然用PDE5is治疗第1组肺高压患者是有益的，但其治疗孤立的RHF或由左心疾病引起的肺高压的作用仍然未明确。

### 内皮素受体拮抗剂

内皮素-1，一种强效的血管收缩剂，与PAH的发病机制相关，针对内皮素受体A型和B型的内皮素受体拮抗剂，在第1组肺高压中进行了广泛的研究。而这些研究并没有明确地选择有RHF的肺高压患者，内皮素受体拮抗剂治疗第1组患者仍然与心衰症状、运动能力、血流动力学以及临床恶化的次数改善相关<sup>351-357</sup>。

使用内皮素受体拮抗剂治疗HFrEF患者的II期研究已经证实了短期血流动力学获益<sup>358,359</sup>。遗憾的是，针对这个人群的III期HFrEF试验没能证实发病率和死亡率的改善，而且报道肝转氨酶增高<sup>360,361</sup>。因为在RHF肝充血很常见，故对于接受内皮素受体拮抗剂治疗的患者，应常规监测肝功能。

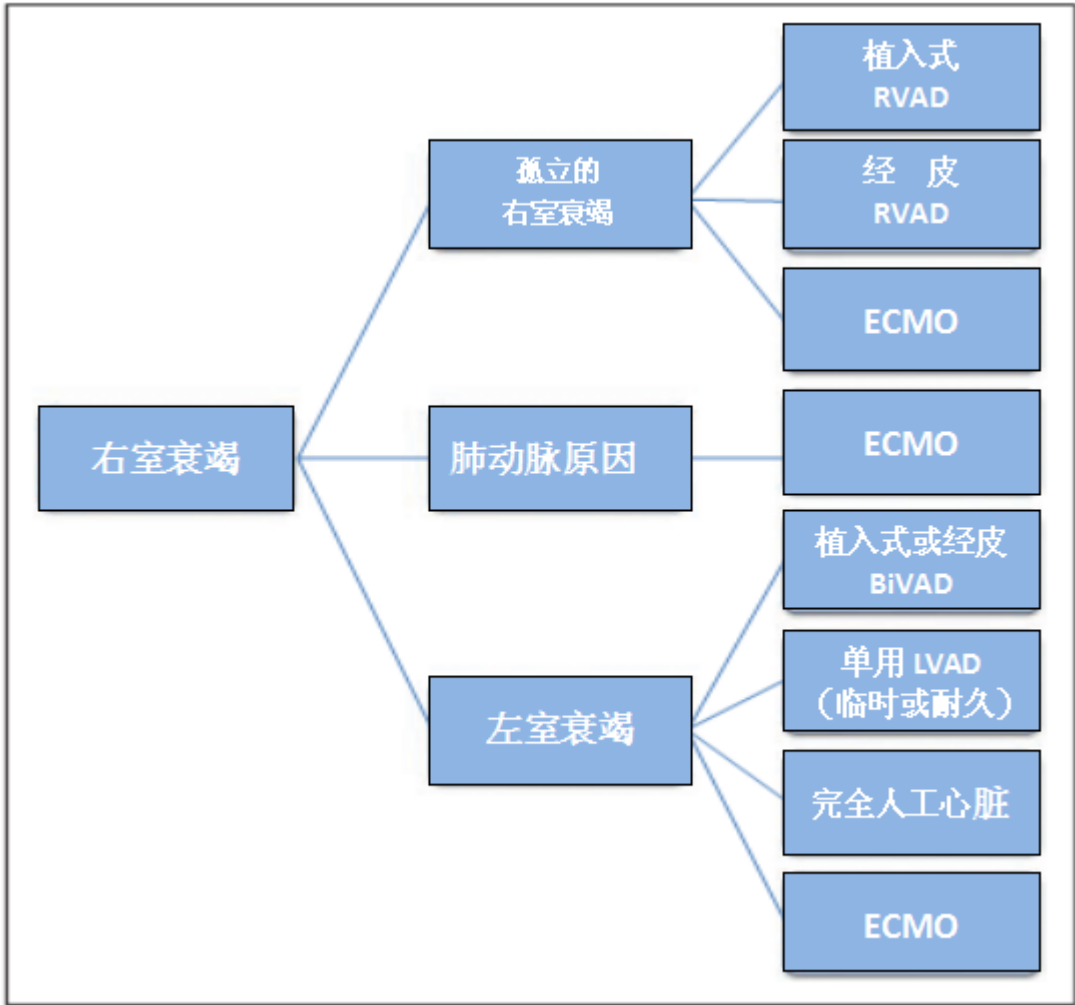
### 在先心病(CHD)患者中CRHF的管理

在急性CHD人群中，尽管RHF明显引起过早发病和死亡，但尚未完成有足够把握度的临床试验，来评估药物治疗这个人群的作用。此外，虽然很多急性CHD患者有RHF，但这些病人通常从成人心衰临床试验中被排除了。因此，大多数标准的心衰治疗必须被认为是左室特定的，除非被证明并非如此。在TOF、肺动脉瓣

闭锁、三尖瓣下移畸形修复以及因肺狭的肺动脉瓣切除后，可见由压力和容量负荷所致的RHF<sup>14</sup>。推荐在专门的中心对CHD患者的心衰进行彻底的评估，以确定和纠正RHF引起的有任何血流动力学意义的病变<sup>362</sup>。有学者对并发RHF的CHD患者这一特定人群，进行了简要的文献综述，包括在双心室循环的患者中存在系统性RVD(其中右室为主动脉下)的患者、单心室Fontan缓解循环其中单心室具有右室形态的患者、和因肺动脉瓣狭窄或闭锁不全，存在引起右室衰竭风险的肺动脉瓣下右室的患者。管理CHD的综合指南在别处可查阅<sup>362,364</sup>。

有系统性右室的患者，一般包括已经用心房转流术(Mustard 或Senning)矫治了的有D-TGA的患者，或有先天性可矫治的L-TGA患者。系统性右室患者生存率的主要决定因素，是系统性心室进行性的收缩功能不全，通常伴有进行性的房-室瓣(三尖瓣)反流<sup>147</sup>。房室反流的加重可能导致系统性心室功能的恶化<sup>365,366</sup>。房室瓣修复或置换能改善疾病过程，特别是在系统性右室射血分数下降之前做的<sup>364,367, 368</sup>。还提出了心脏再同步化治疗合并系统性RVD的CHD患者<sup>369-371</sup>。虽然还需要更大规模和更长时间的研究，但这些初步的研究已经证实了临床改善和右室功能改善的标志物。几项研究已经强调了对这个人群标准心衰治疗的作用。鉴于右室的生理学和解剖差异，右室对标准心衰治疗的反应仍然未明确。

很多小型的单中心报告提示，β受体阻滞剂治疗系统性右室患者的潜在的临床获益，包括症状和功能能力改善、系统性房-室瓣反流减轻和逆转右室重构的潜在有益作用<sup>301,372,373</sup>。然而，在一项随机化、双盲、有安慰剂对照的研究(至今最大的临床试验)中，卡维洛尔治疗收缩性心衰，包括收缩性右室衰竭的儿童，没有改善心衰结局或心室功能的超声测量<sup>374</sup>。其实，在有系统右室和用β受体阻滞剂治疗的



## 图12 基于右室衰竭发病机制的机械循环支持选择。

管理双室功能不全患者的一项挑战是区别需要真正双室支持的原发性右室累及的患者与主要由左心疾病引起的右心衰患者。在后一组患者中，在左室失代偿后，单纯左室机械循环支持可提供充分的心脏支持，可给右室继发性减负。临床医师的经验和对恢复概率的估计，可指导是需要耐用性还是临时性支持装置的决策。肺部疾病的存在也影响装置选择。

BiVAD=双室辅助装置;ECMO=体外膜肺支持;LVAD=左室辅助装置;RVAD=右室辅助装置。

患者中，反而有不明显的心室功能恶化的趋势。遗憾的是，这项研究没有把握完全解决这个问题。因此，在这个时候不推荐常规使用 $\beta$ 受体阻滞剂治疗系统RVD的患者<sup>375</sup>，如果使用，应当小心这么做。此外，在D-TGA和L-TGA存在心脏阻滞的患者，在心房转流术后，鉴于窦房结功能不全的风险增高，在这些人群使用 $\beta$ 受体阻滞剂需要密切观察<sup>362</sup>。

有很多小型前瞻性随机试验，使用ARB<sup>311,376</sup>和ACEI<sup>309,315,377</sup>治疗继发于D-TGA或L-TGA的系统性右室患者。这些试验显示为混合的结果，对这个人一般没有证实明确的获益，或RAAS受到抑制<sup>362</sup>。在一项纳入26例心房转流术修复D-TGA的患者中，随机到依普利酮治疗，未伴有MRI参数或右室功能的改善，尽管存在胶原蛋白转化的生物标志物改善<sup>378</sup>。

单心室呈右室形态的单室循环患者，要比具有左室形态的单室患者存在更大的心衰风险<sup>379</sup>。衰竭的Fontan循环的表现是各种各样的，可能包括系统性静脉充血、失蛋白性肠病、纤维素性支气管炎以及肝硬化。在Fontan手术如可纠正机械梗阻的患者中，重要的是评估潜在可逆的心衰情况<sup>362</sup>。在低压力的Fontan回路中，即使很小的压差对单心室循环也可能是有害的。利尿仍然是主要的治疗。在一项针对单心室的多中心随机试验中，衣那普利未能改善心室功能、心衰严重程度或身体生长，但随访期太短，不能评估长期获益<sup>380</sup>。同样，一项随机、双盲、有安慰剂对照的交叉试验表明，衣那普利不能改善功能能力或血流动力学指标<sup>381</sup>。一项口服西地那非治疗Fontan循环患者的交叉试验，同样没有提高最大氧耗，尽管心室效率得到改善<sup>382</sup>。

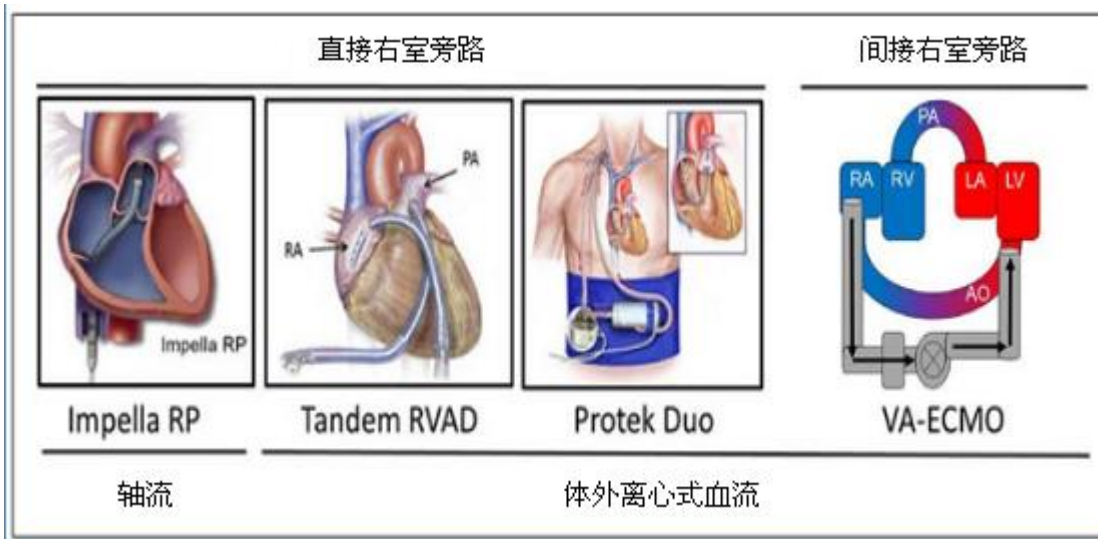
对失蛋白肠病患者的小型研究报道，用大剂量盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯可获益<sup>383,384</sup>。另一项研究报道，用螺内酯短期治疗Fontan手术的患者，获得了改善内皮功能和细胞因子谱的证据<sup>385</sup>。然而数据仍然有限。

最后，在CHD伴肺右室的患者中，例如，用横跨肺动脉瓣环之右心室出口补片修补TOF后，或用右室-肺动脉回路修复了肺动脉瓣闭锁后，存在右室扩张和衰竭的风险。对于这个人群，很少有研究显示任何标准的心率治疗有明确的疗效。在一项对修复了TOF的成人研究中， $\beta$ 受体阻滞剂比索洛尔没有改善右室大小的ECG和MRI参数<sup>386</sup>。而在一项随机试验中，用ACEI雷米普利治疗已修复的TOF和肺动脉瓣反流，RVEF没有增高，虽然在限制性右室生理患者的一个亚组中，雷米普利可降低左室收缩末容量指数并增加LVEF<sup>387</sup>。

总之，在有右室衰竭风险的肺右室患者中，对于单一右室或系统性右室的CHD患者，当前的数据不支持常规使用标准的心衰药物治疗。合并心衰的CHD患者，应当由对CHD心衰有专长的临床医生来诊治。经选择的患者可以考虑进行这些左室特异的心衰治疗试验，在这种情况下，要密切监测<sup>238,388,389</sup>。最后，很多经适当选择的有难治性症状的患者，需要考虑心脏或心-肺移植<sup>363</sup>。

## MCS 和心脏移植治疗 RHF

MCS应保留用于急性或慢性RHF经优化药物治疗无效的患者<sup>327</sup>。为防止延误启动MCS治疗，适当的干预时机对于优化患者的预后和预防不必要的发病和死亡，是取得成功的关键。MCS被用于桥接恢复、桥接心、肺或心-肺移植、或在特殊情况下，作为目标治疗(即永久使用)。最近的文献表明，42%-75%的RHF患者可完全恢复功能，允许将MCS装置移出<sup>390-392</sup>。因此，适当应用MCS，对于尽可能的心肌恢复是必不可少的。用于RHF的MCS装置的适宜类型，取决于其发病机制是原发性右室受损还是肺血管床或者左室疾病导致的(图12)。通常，右室的主要发病机制让其自身适宜于临时植入或经皮应用VADs。



**图13** 对急性右室支持的机械循环支持。

LA =左房;LV=左室;PA=肺动脉;RA=右房;RVAD=右室辅助装置;VA-ECMO=静脉-动脉体外膜肺氧合。经允许改编自Kapur等<sup>208</sup>。Copyright © 2017, American Heart Association.

与RVAD相反，继发于肺血管床梗阻性病变的ARHF，可能更适合用体外膜肺氧合(ECMO)治疗，因为由RVAD所致的肺血流增多会进一步增高PAP<sup>393</sup>。当PH存在时，过度的进一步增高PAP，存在可能引起肺出血的风险。由左心衰引起的ARHF通常更适合用临时或耐用的MCS左室支持，必要时，同时用临时或耐用的右室支持(双室辅助装置支持)。并非所有双室功能不全的患者都需要双室支持。然而，确定哪些患者通过孤立的左室支持能得到充分的支持具有挑战性，需要有MCS经验的多学科心衰团队的专家评议。对接受了孤立的左室支持的双室功能不全的患者，应当密切监测临床是否恶化。出现RHF恶化的证据应当紧急部署右室机械支持。使用右室MCS的常见指征包括LVAD后的ARHF、心脏移植、RVTMI以及心肌炎。

### 临时支持

临时MCS装置的选择包括专门为右室支持设计的新型经皮装置并包括带PROTEK Duo<sup>398</sup>套管(TandemLife, Inc, Pittsburgh, PA)的轴流RP(Abiomed Inc, Danvers, MA)<sup>394</sup>TandemHeart pVAD<sup>395-397</sup>(图13)。轴流泵RP是一个微轴的临时体外VAD，经皮通过股静脉放置，并定位于PA的远端。定位于导管内的微轴泵从RA引流血液并将其泵入PA。在RECOVER RIGHT(使用轴流泵RP支持系统治疗右心衰患者:一项临床安全性和可能获益的研究)，一项前瞻性、多中心、单组预后试验<sup>394</sup>中，研究了这种装置的有效性和安全性。纳入了2组RHF患者，第1组为LVAD植入后的患者，第2组由开心术后、植入术后和急性心梗患者混合组成。一级终点是30天生存率或出院或生存到下次治疗(即移植或手术RVAD)的复合终点。登记的30例患者中，73%生存到出院。主要并发症是术后出血，见于36.6%的患者。

PROTEK Duo<sup>398</sup>套管是一根双腔同轴的、经颈内静脉放置的套管，其远端在PA内，并连接到一个体外的离心式血泵。由于其经颈内静脉的插管途径，这种配置可让患者在支持期间能移动。这些装置为MCS提供了一种选择，因为其容易插入和移除，而且避免了需要手术切开胸骨。这些装置有专门设计支持左室的相应的变体，因此，能经皮完全达到双室辅助装置支持<sup>399,400</sup>。

ECMO为ARHF的紧急MCS提供了一种可行的替代，ARHF主要是由RVD引起的或者是肺动脉疾病，包括存在系统氧饱和度下降的一种后果<sup>401</sup>。在成人中ECMO有重要的应用<sup>402</sup>。ECMO的好处是它能在床边经皮

应用启动能量支持，提供双室支持，它解决了用孤立的右室支持不能解决的呼吸系统的发病机制。更典型的支持装置包括股静脉引流和动脉流出到股动脉。该配置经皮或经外科手术可实现。其他配置包括颈内静脉插管静脉引流和动脉流出到腋动脉，对便于移动也是可行的<sup>401</sup>。带有右房流入到肺动脉流出的RVAD样的一种氧合器配置也已经被描述。ECMO的并发症在文献中已有记载<sup>401,403</sup>。

### 中期支持

中期右室支持的手术选择仍然很重要，尤其是在心内直视手术后包括心脏移植、或耐用的LVAD植入后的ARHF，术后不能脱离体外循环的患者<sup>76,216,392,404,405</sup>。手术植入RVAD涉及到静脉引流的右房或右室、和动脉流出的肺动脉插管。这个插管连接到一个体外的离心式血泵如CentriMag (Abbott Medical, Abbott Park, IL)<sup>392,406</sup>。详细介绍在LVAD后使用手术植入临时RVAD的很多报道已经证实，这一策略对支持患者度过术后期的严重ARHF是有效的。然而，与不需要RVAD的患者相比，植入耐用LVAD后需要RVAD的患者，存在一致的不良结局，这与出血并发症和肝肾功能不全相关<sup>76,205,214</sup>。虽然有效，但手术植入RVAD，如果不是与LVAD同时放置，通常需要重复胸骨切开，而在右室恢复时，通常需要二次手术来移除装置。

### 长期支持

对于不能恢复的RHF，长期耐用的MCS装置的选择是有限的，而对于慢性晚期RHF的目标治疗还未很好研究<sup>407</sup>。对于有心脏移植禁忌证的难治性CRHF患者，使用新型、耐用、植入式连续血流VAD能否获益尚不明确。在由慢性PH引起的RHF的情况下，耐用的MCS装置的超说明书使用仍有争议，关于其在这种情况下下的有效性，还缺乏严格的数据。

通常，用于长期或永久性右室支持的耐用性装置，一直是为左室支持设计的，其在右室的使用代表一种超说明书的或未被批准的指征。对慢性右室支持最常用的耐久性VAD是心件HVAD (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN)，它是一种小型的带有内部叶轮的磁悬浮连续血流离心式装置<sup>408</sup>。小型、单中心的观察系列已经证实了这种装置对长期右室支持的成功应用。通常，耐用的RVAD一直与耐用的LVAD合用。该装置的流入插管定位于右室的横膈面内、右室的前面、或右房，流出管连接到PA。然而，对右室支持的耐用性连续血流旋转泵的使用提出了许多可行性的问题，包括在静脉系统中产生的血栓和血泵栓塞的风险增高。

全人工心脏(TAH)代表对衰竭的右室和左室双心室支持的一种替代治疗。使用最多的TAH是Syncardia TAH-t (Syncardia Systems, LLC, Tucson, AZ)<sup>408,409</sup>。Syn-cardia TAH-t是一种气动的脉动装置，当前在美国已被批准用于移植的桥接。这种装置有50-和70-cm大小的型号可用，正在研究目标治疗的适应证。在几种临床情况下如致心律失常性右室心肌病、限制性心肌病、有明显心室内血栓负荷的双心室衰竭、极大的体型以及移植失败时，TAH的使用可能具有优于双室辅助装置支持选择的优势<sup>408</sup>。

### 心脏移植

对于晚期难治性CRHF，在排除了CRHF所有可逆的原因和仔细评估了合并症包括恶病质、心源性肝硬化、慢性肾病、蛋白质营养不良以及其他潜在的移植禁忌症后，可以考虑心脏移植。在伴有CRHF (RAP >15 mm Hg和心脏指数 <2.0 L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)的PH患者中，预后一般是差的，应当考虑转诊行心脏移植。在精心选择的因严重肺血管疾病所致的CRHF患者，可考虑行心-肺或双肺移植<sup>18,110,363,410,411</sup>。

孤立的心脏移植的预后一般是极好的，根据注册数据在最近时代所有患者的1年生存率约为90%<sup>410,412</sup>。然而，在心脏移植前需要RVAD支持的患者，在移植后，与相对死亡率风险3.03相关<sup>410</sup>。同样，肺移植后的预后已经改善，在最近报道的全部患者的1年生存率约84%<sup>411</sup>。

### 姑息干预

球囊房间隔造口术(BAS)是一种经皮治疗由严重PH引起RHF的方法，手术创建一个右向左的分流以减轻右室的负荷。由心输出量增加带来的氧供增多必定超过相关的全身氧合减少。BAS通常用于肺移植的桥接或

作为难治性PH的一种姑息措施<sup>413</sup>。术前充盈压的优化是非常重要的，而围术期的正性肌力支持可能是必要的。BAS在严重RHF患者属于禁忌，且不应提供给RAP>20 mm Hg、明显低氧血症(<90% 在室内空气)或PVR 指数>4400 dynes·s·cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>的患者。在左肺动脉和降主动脉之间，放置外科分流装置(Potts shunt)也被称为难治性PH的姑息干预<sup>414</sup>。

## 瓣膜性病变的手术管理

### 三尖瓣(TV)手术

三尖瓣反流(TR)是一种常见的瓣膜疾病;然而，与主动脉瓣或二尖瓣病变相比，明确的干预适应症，或TV修复或置换后的预后数据，是不太强劲的。重度TR(有效反流口面积>0.4 cm<sup>2</sup>)可引起明显的症状并提高死亡率，但治疗仍然是不足的<sup>101,415,416</sup>。尽管明显的TR与发病率和死亡率相关，但患者罕见被转诊行孤立的手术干预，大多数TV的手术是在其他计划性心脏手术的情况下做的。伴有CRHF体征和症状的重度TR患者被分类为D阶段TV病变<sup>415</sup>。最近的数据表明，在严重心衰或严重RVD发生前，如果进行孤立的TV手术干预，手术风险是可以接受的<sup>417</sup>。由ICD或起搏器导线所致严重TR引起RHF的患者，也应考虑手术评估<sup>418</sup>。

在伴发于瓣膜病变的情况下，在左侧瓣膜病得到治疗和右室后负荷减轻后，原发性或功能性重度TR可能不会改善<sup>416</sup>。在左侧心瓣膜病变手术过程中，加做TV修复术并不增加很大的风险，而在左心瓣膜手术后，对重度孤立的TR再次手术与围术期死亡率高达25%相关<sup>416</sup>。这些观察已促使临床医生在左心瓣膜病变手术时追求更高的TV干预率。如在左心瓣膜手术时留下中度甚或轻度功能性TR不予纠正，随着时间推移，约1/4的患者可能进展，并引起长期功能预后和生存率的降低<sup>419</sup>。TR持续或进展的危险因素包括在经胸UCG上TV瓣环扩张>40 mm或21 mm/m<sup>2</sup>、显著的RVD或扩张、明显的三尖瓣叶拴系、在左心瓣膜手术时心房颤动或PH、风湿性或功能性二尖瓣病变、或RHF病史<sup>419</sup>。

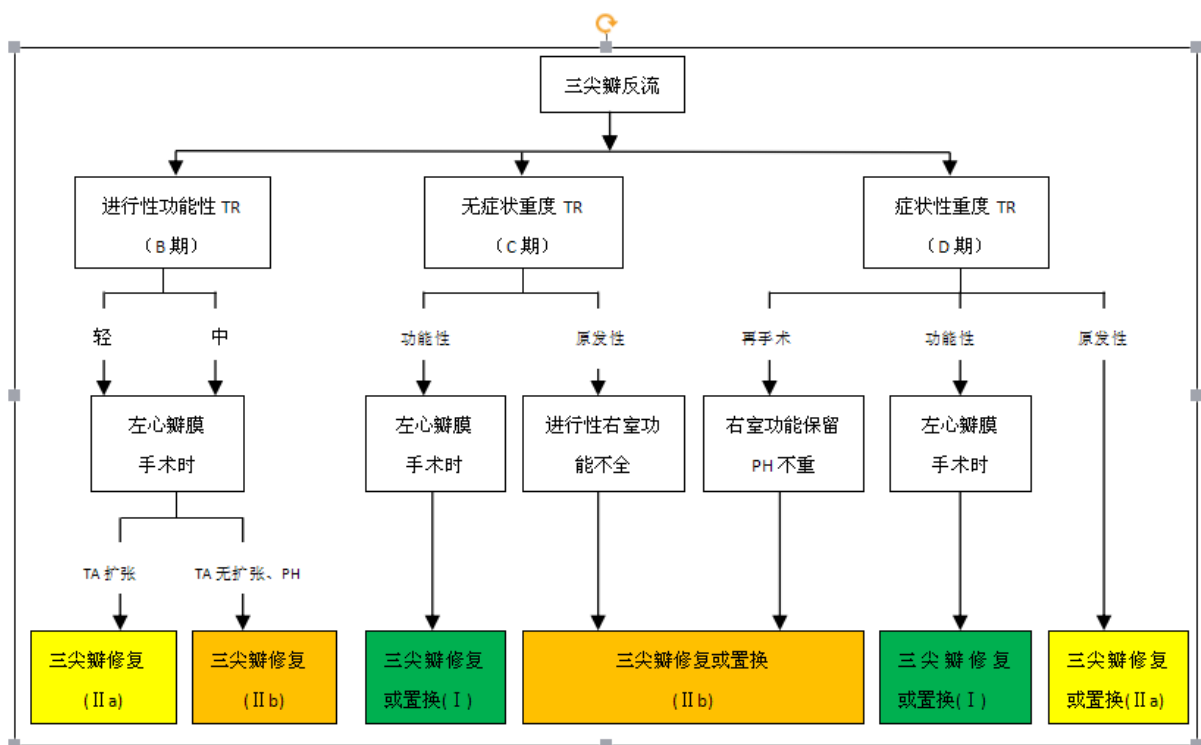
需要做TR手术的绝大多数病例是适合修复的。Singh等<sup>420</sup>证实，与器质性三尖瓣病变患者的TV置换相比，TV修复与围术期的、中期、和无事件生存率改善相关。修复与更高的TR复发率相关，虽然再手术率和功能分级是相似的。因此，应尽可能追求修复术<sup>420</sup>。修复时包括用一个瓣环成形环，因为与不用瓣环成形术环的其他技术(如De Vega技术)相比，它与生存率和无事件生存率改善相关<sup>421</sup>。因为术前TV叶拴系的高度和面积增加、LVEF降低和右室压增高，即使在用了瓣环成形术环的情况下，TV修复的耐久性可能也是有限的。在随访期间这些因素与更大的三尖瓣反流程度相关<sup>421</sup>。有明显拴系、TV显著扭曲、明显的RVD或严重PH的患者，可能需要TV置换，以避免修复的长期失败和临床预后恶化。将来，TV置换的经皮选择可能变得可用<sup>99,422</sup>。虽然，在LVAD植入时顺便TV修复对长期预后的影响仍不好确定，不过，大多数操作者在LVAD手术时对解决中度或恶化的TR犯错误<sup>423-425</sup>。AHA/ACCTV手术指南<sup>415</sup>的推荐提供于图14。

### 三尖瓣狭窄(TS)

重度TS的手术一般是与左心瓣膜病变、最常见的是二尖瓣狭窄一起做的。TS通常是由风湿性心脏病引起的，心脏良性肿瘤是不太常见的原因。对缓解TS的症状三尖瓣手术优于经皮球囊三尖瓣连合部切开术，因为大多数重度TS患者，伴有显著的TR(风湿性、良性肿瘤或先天性)。TS手术的适应症包括以T1/2≥190毫秒和瓣膜面积<1.0 cm<sup>2</sup>为特征的C阶段或D阶段TS，有或没有症状<sup>415</sup>。原发性TS的修复是可行的，但需要再手术率较高。

### 肺动脉瓣关闭不全

明显的肺动脉瓣反流(PR)是不常见的，但在TOF或其他先天性病变手术通常可见到。TOF修复后残余的PR起初能良好耐受，但最终可引起右室扩大、RVD、运动耐力下降、心律失常发生率增高、和猝死风险增高<sup>363,426,427</sup>。PR不太常见伴发感染性心内膜炎或类癌综合征。长期PH和瓣环扩张后的继发性PR是不常见的。在这种情况下，PR的主要治疗应侧重于PAP升高的原因。



**图14 三尖瓣反流(TR)手术的适应症。**

三尖瓣环扩大被定义为经胸UCG>40 mm(>21 mm/m<sup>2</sup>)或在术中直接测量>70 mm。

LV =左室;PHTN=肺动脉高压;RV=右室;TV=三尖瓣;TVR=三尖瓣置换。

以允许转自Nishimura 等<sup>415</sup>。Copyright © 2014, American Heart Association.

当RVD的症状和体征已经发生或PR严重时，要考虑PR手术。在重度右室扩张和功能不全(心脏MRI推导的右室舒张末期容量指数>150mL/m<sup>2</sup>、右室收缩末期容量指数>80 mL/m<sup>2</sup>、RVEF<47%)或症状性房性和室性心律失常的情况下，对于症状性重度PR，一般推荐手术<sup>363,426,427</sup>。对于重度PR伴有(1)中到重度RVD(IIa; B);(2)中到重度右室扩大(IIa; B);(3)症状性或持续性房性和室性心律失常(IIa; C);(4)中到重度TR(IIa; B)，当前的指南支持手术治疗。经导管肺动脉瓣置换现在也是可能的。在进行了经导管肺动脉瓣置换伴随重度TR的患者中，经5年随访，经导管肺动脉瓣置换可引起临床相关的TR减轻<sup>428</sup>。

### 肺动脉瓣狭窄(PS)

PS通常是由CHD引起的。获得型不太常见，包括良性肿瘤病变或来自心内膜炎的阻塞性赘生物或阻塞性肿瘤。PS可用经皮球囊肺动脉瓣连合部切开术或瓣膜置换术治疗。与经皮治疗相反，对于重度PS伴有发育不良的肺动脉瓣环、重度PR、瓣下PS、或瓣上PS的患者，推荐手术治疗。对于发育不全的肺动脉瓣、或有相关的重度TR、或需要外科迷宫手术时，手术治疗一般也是首选的(I; C)<sup>363</sup>。

### 结论和将来的方向

我们必须继续加强我们对病理生理学的理解。值得注意的是，临床医生在实践中，对右心功能不全的一些基本概念产生误解，而这样的误解对适当的患者管理可能有影响。急性右心综合征如急性右室梗死或急性肺栓塞，必须首先意识到这些是由直接的心室相互依赖所致的左心充盈受损的综合征，以避免过度的补充容量，而转向更迅速地右室机械减负荷和支持。同样，在心肾综合征的发病机制中，必须要把中心性和肾静

脉充血至少看得象前向血流受损一样重要。

我们对这些情况的管理仍然不是最佳的，应当寻求药物和基于装置的新疗法。例如，随着我们不断增加对左心功能、右心功能和肾脏血流动力学相互依赖的理解，就可能研发出因人而异地缓解利尿剂抵抗和心肾综合征的药物和装置。然而，最终重要的可能是时间，因为没有识别的和治疗不足的RHF，不可避免地会引起由慢性充血和急性灌注不良所至的终器官受损的后果。早期检出是改善针对这种复杂的综合征诊治的关键，鉴于导致这种情况的不同路径和病理过程，该综合征通常被误判。

我们应当通过新型血流动力学指标和RHF负荷依赖和非负荷依赖型的生物标志物，提高由LHF引起的RHF、肺血管阻塞性疾病和内在的右室病理之间的鉴别能力。虽然当前我们将肺血管阻塞定义为固定的或不可逆的，也许固定的病理概念仅仅意味着我们对病理生理的幼稚。对肺部微血管疾病病理学的进一步理解，将引导我们使用新的方法逆转固定的病理。

虽然我们在右室影像方面有了长足的进步，但还需要更多的进展，尤其是有关收缩压和舒张压负荷的性能指标的测量。虽然我们在先进的MCS方面取得了巨大的进步，但我们要与有双室疾病的患者继续努力。在双心室支持技术方面有相当大的发展空间，特别是适用于更广泛的患者群体的耐用装置。

我们在RHF的理解和管理方面已经取得了积极的进展，但我们还有太多的东西要学习。将来会有很多诊断和治疗进展，将显著扩展我们处理这些复杂临床挑战的能力。

## 缩略语：

ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；ARB=血管紧张素2受体阻滞剂；ARDS =急性呼吸窘迫综合征；ARVC=致心律失常性右室心肌病；AV=房-室；BiVAD=双室辅助装置；CHD=先天性心脏病；CI=心脏指数；CO=心输出量；CVP=中心静脉压；CVVHF= 连续静脉-静脉血液滤过；DCCV=直流电心脏复律；ECMO=体外膜肺支持；DPG =舒张期肺梯度；GFR=肾小球滤过率；ICD=植入式转复除颤器；IV=静脉内；LLSB=胸骨左下缘；LV=左心室；LVAD=左室辅助装置；LVEDP=左室舒张末期压；MAP=平均动脉压；MI=心肌梗死；MPAP=平均肺动脉压；NS=生理盐水；NSAID=非甾体类抗炎药；PA=肺动脉；PADP=肺动脉舒张压；PAH=肺动脉高血压；PASP=肺动脉收缩压；PCWP=肺毛细血管楔压；PE=肺栓塞；PH=肺动脉高压；PM= 起搏器；PR=肺动脉瓣反流；PS=肺动脉瓣狭窄；PVR=肺血管阻力；RAAS=肾素-血管紧张素醛固酮系统；RAP=右房压。RHF=右心衰；RV=右室；RVEDD=右室舒张末内径。RVAD=右室辅助装置。RVMI=右室心肌梗死；SAECG=信号平均心电图；SCD=心源性猝死；SNS=交感神经系统；SV=搏出量；SVI=搏出量指数(SVI=心脏指数/心率)；TA=三尖瓣环；TGA=大动脉转位；TR=三尖瓣反流；TV=三尖瓣；TVR=三尖瓣置换；UCG=超声心动图；UF=超滤；UO=尿量；WHO=世界卫生组织；Woods units (WU) =伍兹单位。

## 参考文献

1. Mehra MR, Park MH, Landzberg MJ, Lala A, Waxman AB; International Right Heart Failure Foundation Scientific Working Group. Right heart failure: toward a common language. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33: 123–126. doi: 10.1016/j.healun.2013.10.015.
2. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117:1436–1448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576.
3. Sheehan F, Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart*. 2008;94:1510–1515. doi: 10.1136/hrt.2007.132779.
4. Zaffran S, Kelly RG, Meilhac SM, Buckingham ME, Brown NA. Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. *Circ Res*. 2004;95:261–268. doi: 10.1161/01.RES.0000136815.73623.BE.
5. Dyer LA, Kirby ML. The role of secondary heart field in cardiac development. *Dev Biol*. 2009;336:137–144. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.10.009.
6. Francou A, Saint-Michel E, Mesbah K, Théveniau-Ruissy M, Rana MS, Christoffels VM, Kelly RG. Second heart field cardiac progenitor cells in the early mouse embryo. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833:795–798. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.10.003.
7. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Deruiter MC, Poelmann RE. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. *Pediatr Res*. 2005;57:169–176.
8. Kelly RG, Buckingham ME, Moorman AF. Heart fields and cardiac morphogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4:a015750XXX. doi: 10.1101/cshperspect.a015750.
9. Xin M, Olson EN, Bassel-Duby R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:529–541. doi: 10.1038/nrm3619.
10. Buckberg G, Hoffman JJ. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:3166–3171.e4.
11. James TN. Anatomy of the crista supraventricularis: its importance for understanding right ventricular function, right ventricular infarction and related conditions. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1083–1095.
12. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7:775–782.
13. Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation*. 2014;129:1033–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001375.
14. Faber MJ, Dalinghaus M, Lankhuizen IM, Steendijk P, Hop WC, Schoemaker RG, Duncker DJ, Lamers JM, Helbing WA. Right and left ventricular function after chronic pulmonary artery banding in rats assessed with biventricular pressure-volume loops. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H1580–H1586. doi: 10.1152/ajpheart.00286.2006.
15. Kapur NK, Paruchuri V, Aronovitz MJ, Qiao X, Mackey EE, Daly GH, Ughreja K, Levine J, Blanton R, Hill NS, Karas RH. Biventricular remodeling in murine models of right ventricular pressure overload. *PLoS One*. 2013;8:e70802. doi: 10.1371/journal.pone.0070802.
16. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1718–1734. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.051.
17. Konstam MA, Cohen SR, Salem DN, Conlon TP, Isner JM, Das D, Zile MR, Levine HJ, Kahn PC. Comparison of left and right ventricular end-systolic pressure-volume relations in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1326–1334.
18. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117:1717–1731. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584.
19. Abel FL, Waldhausen JA. Effects of alterations in pulmonary vascular resistance on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967;54:886–894.

20. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part one. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:883–852.
21. Iskandrian AS, Hakki AH, Ren JF, Kotler MN, Mintz GS, Ross J, Kane SA. Correlation among right ventricular preload, afterload and ejection fraction in mitral valve disease: radionuclide, echocardiographic and hemodynamic evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3:1403–1411.
22. Tedford RJ. Determinants of right ventricular afterload (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ.* 2014;4:211–219.
23. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation.* 2009;120:992–1007. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674028.
24. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thiemann DR, Cingolani OH, Mudd JO, Borlaug BA, Redfield MM, Lederer DJ, Kass DA. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation.* 2012;125:289–297. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051540.
25. Gerges M, Gerges C, Pistrutto AM, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J, Binder T, Lang IM. Pulmonary hypertension in heart failure: epidemiology, right ventricular function, and survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1234–1246. doi: 10.1164/rccm.201503-0529OC.
26. Dupont M, Mullens W, Skouri HN, Abrahams Z, Wu Y, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Prognostic role of pulmonary arterial capacitance in advanced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5:778–785. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968511.
27. Houston BA, Shah KB, Mehra MR, Tedford RJ. A new “twist” on right heart failure with left ventricular assist systems. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:701–707. doi: 10.1016/j.healun.2017.03.014.
28. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, Kass DA. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation.* 1992;86:513–521. doi: 10.1161/01.CIR.86.2.513.
29. Fourie PR, Coetzee AR, Bolliger CT. Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. *Cardiovasc Res.* 1992;26:839–844.
30. Ghuysen A, Lambermont B, Kolh P, Tchana-Sato V, Magis D, Gerard P, Mommens V, Janssen N, Desai T, D’Orio V. Alteration of right ventricular-pulmonary vascular coupling in a porcine model of progressive pressure overloading. *Shock.* 2008;29:197–204. doi: 10.1097/SHK.0b013e318070c790.
31. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, Raineri C, Cicoira M, Bonapace S, Dini FL, Temporelli PL, Vassanelli C, Vanderpool R, Naeije R, Ghio S. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2014;145:1064–1070. doi: 10.1378/chest.13-1510.
32. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:841–853.
33. Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Card Fail.* 2010;16:250–259. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.11.008.
34. Santamore WP, Dell’Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;40:289–308.
35. Gibbons Kroeker CA, Adeeb S, Shrive NG, Tyberg JV. Compression induced by RV pressure overload decreases regional coronary blood flow in anesthetized dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H2432–H2438. doi: 10.1152/ajpheart.01140.2005.
36. Scheel KW, Williams SE, Parker JB. Coronary sinus pressure has a direct effect on gradient for coronary perfusion. *Am J Physiol.* 1990;258(pt 2):H1739–H1744. doi: 10.1152/ajpheart.1990.258.6.H1739.
37. Ryan JJ, Huston J, Kutty S, Hatton ND, Bowman L, Tian L, Herr JE, Johri AM, Archer SL. Right ventricular adaptation and failure in pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol.* 2015;31:391–406. doi: 10.1016/j.cjca.2015.01.023.
38. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(suppl):D22–D33. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.027.

39. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:589–596. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.068.
40. Bernheim P. De l'asystole veineuse dans l'hypertrophie du coeur gauche par stenose concomitante du ventricule droit. *Rev Med.* 1910;39:785–794.
41. Iglesias-Garriz I, Olalla-Gómez C, Garrote C, López-Benito M, Martín J, Alonso D, Rodríguez MA. Contribution of right ventricular dysfunction to heart failure mortality: a meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2012;13:e62–e69.
42. Lewis JF, Webber JD, Sutton LL, Cheson S, Curry CL. Discordance in degree of right and left ventricular dilation in patients with dilated cardiomyopathy: recognition and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:649–654.
43. La Vecchia L, Paccanaro M, Bonanno C, Varotto L, Ometto R, Vincenzi M. Left ventricular versus biventricular dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;83:120–122, A9.
44. Frea S, Pidello S, Bovolò V, Iacovino C, Franco E, Pinneri F, Galluzzo A, Volpe A, Visconti M, Peirone A, Morello M, Bergerone S, Gaita F. Prognostic incremental role of right ventricular function in acute decompensation of advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:564–572. doi: 10.1002/ejhf.504.
45. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, Dinh H, Franciosa JA. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol.* 1984;54:596–599.
46. Guazzi M, Villani S, Generati G, Ferraro OE, Pellegrino M, Alfonzetti E, Labate V, Gaeta M, Sugimoto T, Bandera F. Right ventricular contractile reserve and pulmonary circulation uncoupling during exercise challenge in heart failure: pathophysiology and clinical phenotypes. *JACC Heart Fail.* 2016;4:625–635. doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.007.
47. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CS, Geelhoed B, Willems TP, van Melle JP. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1472–1487. doi: 10.1002/ejhf.630.
48. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014;35:3452–3462. doi: 10.1093/eurheartj/ehu193.
49. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, Bruce CJ, Redfield MM, Chandrasekaran K. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:733–737. doi: 10.1093/ejehocard/jep052.
50. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Abou Ezzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, Roger VL, Redfield MM. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation.* 2014;130:2310–2320. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461.
51. Morris DA, Gailani M, Vaz Pérez A, Blaschke F, Dietz R, Haverkamp W, Özcelik C. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:886–897. doi: 10.1016/j.echo.2011.04.005.
52. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:3293–3302. doi: 10.1093/eurheartj/ehw241.
53. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J.* 2007;28:1326–1333. doi: 10.1093/eurheartj/ehm076.
54. Kakouros N, Cokkinos DV. Right ventricular myocardial infarction: pathophysiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med J.* 2010;86:719–728. doi: 10.1136/pgmj.2010.103887.
55. Ondrus T, Kanovsky J, Novotny T, Andrsova I, Spinar J, Kala P. Right ventricular myocardial infarction: from pathophysiology to prognosis. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18:27–30.
56. Assali AR, Teplitsky I, Ben-Dor I, Solodky A, Brosh D, Battler A, Fuchs S, Kornowski R. Prognostic importance of right ventricular infarction in an acute myocardial infarction cohort referred for contemporary percutaneous reperfusion therapy. *Am Heart J.* 2007;153:231–237. doi: 10.1016/j.ahj.2006.10.038.

57. Zehender M, Kasper W, Kauder E, Schöenthaler M, Geibel A, Olschewski M, Just H. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:981–988. doi: 10.1056/NEJM199304083281401.
58. Goldstein JA. Right heart ischemia: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;40:325–341.
59. Gumina RJ, Murphy JG, Rihal CS, Lennon RJ, Wright RS. Long-term survival after right ventricular infarction. *Am J Cardiol.* 2006;98:1571–1573. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.033.
60. Lim ST, Goldstein JA. Right ventricular infarction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001;3:95–101.
61. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, Diaz R, Yi C, Gibbons RJ, Yusuf S. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37: 37–43.
62. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, Mendes LA, Sleeper LA, White H, Davidoff R, Boland J, Modur S, Forman R, Hochman JS. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1273–1279.
63. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:226–241. doi: 10.1002/ejhf.478.
64. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective, I: anatomy, physiology, and assessment. *Anesth Analg.* 2009;108:407–421. doi: 10.1213/ane.0b013e31818f8623.
65. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective, II: pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg.* 2009;108:422–433. doi: 10.1213/ane.0b013e31818d8b92.
66. Raina A, Vaidya A, Gertz ZM, Susan Chambers, Forfia PR. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:777–783. doi: 10.1016/j.healun.2013.05.004.
67. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wieggers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011;140:27–33. doi: 10.1378/chest.10-1136.
68. Diller GP, Wasan BS, Kyriacou A, Patel N, Casula RP, Athanasiou T, Francis DP, Mayet J. Effect of coronary artery bypass surgery on myocardial function as assessed by tissue Doppler echocardiography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:995–999. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.08.008.
69. Denault AY, Pearl RG, Michler RE, Rao V, Tsui SS, Seitelberger R, Cromie M, Lindberg E, D’Armini AM. Tezosentan and right ventricular failure in patients with pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: the TACTICS trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27:1212–1217. doi: 10.1053/j.jvca.2013.01.023.
70. Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Schirmer H, Bijmens B, Myrmet T. Changes in right ventricular shape and deformation following coronary artery bypass surgery: insights from echocardiography with strain rate and magnetic resonance imaging. *Echocardiography.* 2015;32:1809–1820. doi: 10.1111/echo.12973.
71. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, LePrince P, Esmailian F, Luu M, Mancini D, Patel J, Razi R, Reichenspurner H, Russell S, Segovia J, Smedira N, Stehlik J, Wagner F. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:327–340.
72. D’Alessandro C, Aubert S, Golmard JL, Praschker BL, Luyt CE, Pavie A, Gandjbakhch I, LePrince P. Extra-corporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:343–349. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.05.034.

73. Chen EP, Bittner HB, Davis RD, Van Trigt P. Right ventricular adaptation to increased afterload after orthotopic cardiac transplantation in the setting of recipient chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1997;96(suppl):II-141–II-147.
74. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:923–931.
75. Taghavi S, Zuckermann A, Ankersmit J, Wieselthaler G, Rajek A, Laufer G, Wolner E, Grimm M. Extracorporeal membrane oxygenation is superior to right ventricular assist device for acute right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1644–1649. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.04.059.
76. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, Massey T, Milano CA, Moazami N, Sundareswaran KS, Farrar DJ; HeartMate II Clinical Investigators. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:1316–1324. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.020.
77. Lampert BC, Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1123–1130. doi: 10.1016/j.healun.2015.06.015.
78. Soliman OI, Akin S, Muslem R, Boersma E, Manintveld OC, Krabatsch T, Gummert JF, de By T, Bogers A, Zijlstra F, Mohacsi P, Caliskan K, EUROMACS Investigators. Derivation and validation of a novel right-sided heart failure model after implantation of continuous flow left ventricular assist devices: the EUROMACS (European Registry for Patients With Mechanical Circulatory Support) Right-Sided Heart Failure Risk Score. *Circulation*. 2018;137:891–906. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030543.
79. Oliveira GH, Dupont M, Naftel D, Myers SL, Yuan Y, Tang WH, Gonza lez-Stawinski G, Young JB, Taylor DO, Starling RC. Increased need for right ventricular support in patients with chemotherapy-induced cardio myopathy undergoing mechanical circulatory support: outcomes from the INTERMACS Registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:240–248. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.040.
80. Farrar DJ, Compton PG, Hershon JJ, Fonger JD, Hill JD. Right heart interaction with the mechanically assisted left heart. *World J Surg*. 1985;9:89–102.
81. Farrar DJ, Compton PG, Hershon JJ, Hill JD. Right ventricular function in an operating room model of mechanical left ventricular assistance and its effects in patients with depressed left ventricular function. *Circulation*. 1985;72:1279–1285. doi: 10.1161/01.CIR.72.6.1279.
82. Loghmanpour NA, Kormos RL, Kanwar MK, Teuteberg JJ, Murali S, An taki JF. A bayesian model to predict right ventricular failure following left ventricular assist device therapy. *JACC Heart Fail*. 2016;4:711–721. doi: 10.1016/j.jchf.2016.04.004.
83. Wang Y, Simon MA, Bonde P, Harris BU, Teuteberg JJ, Kormos RL, Antaki JF. Decision tree for adjuvant right ventricular support in patients receiving a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:140–149. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.003.
84. Rich JD, Gosev I, Patel CB, Joseph S, Katz JN, Eckman PM, Lee S, Sun dareswaran K, Kilic A, Bethea B, Soleimani B, Lima B, Uriel N, Kiernan M; Evolving Mechanical Support Research Group (EMERG) Investiga tors. The incidence, risk factors, and outcomes associated with late right-sided heart failure in patients supported with an axial-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:50–58. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.010.
85. Takeda K, Takayama H, Colombo PC, Yuzefpolskaya M, Fukuhara S, Han J, Kurlansky P, Mancini DM, Naka Y. Incidence and clinical significance of late right heart failure during continuous-flow left ventricular as sist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1024–1032. doi: 10.1016/j.healun.2015.03.011.
86. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prog nostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:R103. doi: 10.1186/ cc10119.
87. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Gali è N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embo

- lism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033–3069, 3069a. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
88. Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 biomarkers for prediction of right ventricular hypokinesia 6 months after submassive pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2008;156:308–314. doi: 10.1016/j.ahj.2008.03.026.
  89. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376:61–72. doi: 10.1056/NEJMra1509267.
  90. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:927–935. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.40842.x.
  91. Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation*. 2006;113:1634–1637. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.616490.
  92. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121:1533–1541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.
  93. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31:806–814. doi: 10.1093/eurheartj/ehq025.
  94. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8:1308–1339. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
  95. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med*. 1998;339:364–369. doi: 10.1056/NEJM199808063390602.
  96. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, Mellor G, Merghani A, Malhotra A, Behr E, Sharma S, Sheppard MN. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2108–2115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.062.
  97. Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, Roguin A, Tichnell C, James C, Russell SD, Judge DP, Abraham T, Spevak PJ, Bluemke DA, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation*. 2005;112:3823–3832. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542266.
  98. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RN, Marchlinski FE, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NM 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015;132:441–453. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017944.
  99. Taramasso M, Vanermen H, Maisano F, Guidotti A, La Canna G, Alfieri O. The growing clinical importance of secondary tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:703–710. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.069.
  100. Bhavani NM, Ward RP. Echocardiographic assessment and clinical management of tricuspid regurgitation. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13:258–264. doi: 10.1007/s11886-011-0180-7.
  101. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:405–409. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.036.
  102. Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol*. 2003;24:195–221. doi: 10.1007/s00246-002-9401-6.

103. Wald RM, Valente AM, Marelli A. Heart failure in adult congenital heart disease: Emerging concepts with a focus on tetralogy of Fallot. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25:422–432. doi: 10.1016/j.tcm.2014.11.011.
104. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy, part I: native valves. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:223–230. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.085.
105. Nishimura RA, Otto C. 2014 ACC/AHA valve guidelines: earlier intervention for chronic mitral regurgitation. *Heart*. 2014;100:905–907. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305834.
106. Hayes CJ, Gersony WM, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O’Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Second natural history study of congenital heart defects: results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis. *Circulation*. 1993;87(suppl):I28–I37.
107. Meijer JM, Pieper PG, Drenthen W, Voors AA, Roos-Hesselink JW, van Dijk AP, Mulder BJ, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Pregnancy, fertility, and recurrence risk in corrected tetralogy of Fallot. *Heart*. 2005;91:801–805. doi: 10.1136/hrt.2004.034108.
108. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlourous PA, Khan M, Ho SY, Pennell DJ, Gatzoulis MA. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of Fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation*. 2006;113:405–413. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548727.
109. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barberà J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol Ç, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Jung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Völler H, Luis Zamorano J. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension:
2. 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). *Eur Heart J*. 2016;37:67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
110. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Pohost GM, Rosenson RS, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2009;120:e13]. *Circulation*. 2009;119:2250–2294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
111. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, Krichman A, Liou TG, Raskob GE, Wason P, Feldkircher K, Turner M, McGoon MD. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*. 2011;139:128–137. doi: 10.1378/chest.10-0075.
112. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(suppl):D34–D41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
113. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448–456. doi: 10.1378/chest.11-1460.
114. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*. 2005;16:13–18.
115. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:799–803. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.054.
116. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:711–721. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000640.

117. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;139:1299–1309. doi: 10.1378/chest.10-2015.
118. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, Dupuis J, Long CS, Rubin LJ, Smart FW, Suzuki YJ, Gladwin M, Denholm EM, Gail DB; National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114:1883–1891. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632208.
119. Abraham WT, Reynolds MV, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, Roden RL, Robertson AD, Lowes BD, Zisman LS, Voelkel NF, Bristow MR, Perryman MB. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with primary pulmonary hypertension: increased frequency and association with preserved haemodynamics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003;4:27–30. doi: 10.3317/jraas.2003.003.
120. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122:164–172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
121. Davlouros PA, Niwa K, Webb G, Gatzoulis MA. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92(suppl):i27–i38. doi: 10.1136/hrt.2005.077438.
122. Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 2002;89:34–38.
123. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15(pt 1):100–105.
124. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jaïs X, Yaïci A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009;33:189–200. doi: 10.1183/09031936.00090608.
125. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult: a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:913–933. doi: 10.1016/j.healun.2012.06.002.
126. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;143:758–766. doi: 10.1378/chest.12-1653.
127. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1802–1806.
128. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schechter D, Reddy PS, Denys BG, Armitage JM, Hardesty RL, Griffith BP. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J*. 1993;126:896–904.
129. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, Capener D, Sephton P, Hamilton N, Armstrong IJ, Billings C, Lawrie A, Sabroe I, Akil M, O’Toole L, Kiely DG. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral centre. *Eur Respir J*. 2012;39:945–955. doi: 10.1183/09031936.00078411.
130. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, Golish JA, Stoller JK. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104:1300–1306. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.048.
131. Ismail K, Roberts K, Manning P, Manley C, Hill NS. OSA and pulmonary hypertension: time for a new look. *Chest*. 2015;147:847–861. doi: 10.1378/chest.14-0614.

132. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, Weitzenblum E. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001;120:369–376.
133. Alawami M, Mustafa A, Whyte K, Alkhatir M, Bhikoo Z, Pemberton J. Echocardiographic and electrocardiographic findings in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Intern Med J*. 2015;45:68–73. doi: 10.1111/imj.12620.
134. Castro-Añón O, Golpe R, Pérez-de-Llano LA, López González MJ, Escalona Velasquez EJ, Pérez Fernández R, Testa Fernández A, González Quintela A. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respirology*. 2012;17:1269–1274. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02252.x.
135. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, Treacy C, Ponnaberanam A, Condliffe R, Sheares K, Taboada D, Dunning J, Tsui S, Ng C, Gopalan D, Screatton N, Elliot C, Gibbs S, Howard L, Corris P, Lordan J, Johnson M, Peacock A, MacKenzie-Ross R, Schreiber B, Coghlan G, Dimopoulos K, Wort SJ, Gaine S, Moledina S, Jenkins DP, Pepke-Zaba J. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133:1761–1771. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470.
136. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:10–13. doi: 10.1161/01.CIR.103.1.10.
137. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756–762. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390.
138. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:748–755. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077.
139. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17:R96. doi: 10.1186/cc12741.
140. Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, Riedinger MS, Swan HJ, Murata GH. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:945–951.
141. Bird TM, Hobbs CA, Cleves MA, Tilford JM, Robbins JM. National rates of birth defects among hospitalized newborns. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76:762–769. doi: 10.1002/bdra.20323.
142. Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, Devine O, Petrini J, Ramadhani TA, Hobbs CA, Kirby RS. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76:747–756. doi: 10.1002/bdra.20294.
143. Mazor Dray E, Marelli AJ. Adult congenital heart disease: scope of the problem. *Cardiol Clin*. 2015;33:503–512, vii. doi: 10.1016/j.ccl.2015.07.001.
144. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation*. 2006;114:1645–1653. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592055.
145. Walker RE, Moran AM, Gauvreau K, Colan SD. Evidence of adverse ventricular interdependence in patients with atrial septal defects. *Am J Cardiol*. 2004;93:1374–1377, A6. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.033.
146. Konstam MA, Idoine J, Wynne J, Grossman W, Cohn L, Beck JR, Kozlowski J, Holman BL. Right ventricular function in adults with pulmonary hypertension with and without atrial septal defect. *Am J Cardiol*. 1983;51:1144–1148.
147. Graham TP Jr, Bernard YD, Mellen BG, Celermajer D, Baumgartner H, Cetta F, Connolly HM, Davidson WR, Dellborg M, Foster E, Gersony WM, Gessner IH, Hurwitz RA, Kaemmerer H, Kugler JD, Murphy DJ, Noonan JA, Morris C, Perloff JK, Sanders SP, Sutherland JL. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:255–261.
148. Hutter PA, Krebs DL, Mantel SF, Hitchcock JF, Meijboom EJ, Bennink GB. Twenty-five years' experience with the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:790–797.
149. Julsrud PR, Weigel TJ, Van Son JA, Edwards WD, Mair DD, Driscoll DJ, Danielson GK, Puga FJ, Offord KP. Influence of

- ventricular morphology on outcome after the Fontan procedure. *Am J Cardiol.* 2000;86: 319–323.
150. Rathod RH, Prakash A, Powell AJ, Geva T. Myocardial fibrosis identified by cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement is associated with adverse ventricular mechanics and ventricular tachycardia late after Fontan operation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1721–1728. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.036.
  151. Zochios V, Jones N. Acute right heart syndrome in the critically ill patient. *Heart Lung Vessel.* 2014;6:157–170.
  152. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoepfer MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007;153:127–132. doi: 10.1016/j.ahj.2006.09.008.
  153. D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343–349.
  154. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, Schroedel W, Karhausen T, Doehner W, Rauchhaus M, Poole-Wilson P, Volk HD, Lochs H, Anker SD. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1561–1569. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.016.
  155. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, Mullens W. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:485–495. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.070.
  156. Kiernan M, Udelson JE, Sarnak M, Konstam MA. Cardiorenal syndrome: definition, prevalence, diagnosis, and pathophysiology. In: Post TW, ed. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2017.
  157. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:582–588. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.080.
  158. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122:265–272. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
  159. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O’Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797–805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
  160. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O’Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296–2304. doi: 10.1056/NEJMoa1210357.
  161. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, Bart BA, Bull DA, Stehlik J, LeWinter MM, Konstam MA, Huggins GS, Rouleau JL, O’Meara E, Tang WH, Starling RC, Butler J, Deswal A, Felker GM, O’Connor CM, Bonita RE, Margulies KB, Cappola TP, Ofili EO, Mann DL, Dávila-Román VG, McNulty SE, Borlaug BA, Velazquez EJ, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA.* 2013;310:2533–2543. doi: 10.1001/jama.2013.282190.
  162. Wang Y, Attar BM, Gandhi S, Jaiswal P, Bedsore S, Paranjani N, Sharma S. Characterization of ascites in cardiac cirrhosis: the value of ascitic fluid protein to screen for concurrent cardiac cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:898–903. doi: 10.1080/00365521.2017.1323230.
  163. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest.* 2012;42:153–163. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02573.x.
  164. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB;

- CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:170–177. doi: 10.1093/eurjhf/hfn031.
165. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol.* 2002;90:1405–1409.
166. Takeda Y, Takeda Y, Tomimoto S, Tani T, Narita H, Kimura G. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med.* 2010;10:22. doi: 10.1186/1471-2466-10-22.
167. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EA, Zuckermann A; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1–23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
168. Safdar Z, Bartolome S, Sussman N. Portopulmonary hypertension: an update. *Liver Transpl.* 2012;18:881–891. doi: 10.1002/lt.23485.
169. Frea S, Bovolenta V, Piddello S, Canavosio FG, Botta M, Bergerone S, Gaita F. Clinical and prognostic role of ammonia in advanced decompensated heart failure: the cardio-abdominal syndrome? *Int J Cardiol.* 2015;195:53–60. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.061.
170. Meadows J, Gauvreau K, Jenkins K. Lymphatic obstruction and protein losing enteropathy in patients with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2008;3:269–276. doi: 10.1111/j.1747-0803.2008.00201.x.
171. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;125:240–245. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.11.103.
172. Hiew C, Collins N, Foy A, Thomson D, Bastian B. Successful surgical treatment of protein-losing enteropathy complicating rheumatic tricuspid regurgitation. *Heart Lung Circ.* 2008;17:73–75. doi: 10.1016/j.hlc.2006.11.004.
173. Itkin M, Piccoli DA, Nadolski G, Rychik J, DeWitt A, Pinto E, Rome J, Dori Y. Protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2929–2937. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.023.
174. Wiese J. The abdominojugular reflux sign. *Am J Med.* 2000;109:59–61.
175. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1: an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003;24:1113–1119.
176. Murphy ML, Thenabadu PN, de Soya N, Doherty JE, Meade J, Baker BJ, Whittle JL. Reevaluation of electrocardiographic criteria for left, right and combined cardiac ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1984;53:1140–1147.
177. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, Hernandez AF. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2397–2405. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.042.
178. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685–713; quiz 786. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
179. Hayek S, Sims DB, Markham DW, Butler J, Kalogeropoulos AP. Assessment of right ventricular function in left ventricular assist device candidates. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:379–389. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001127.
180. Kato TS, Jiang J, Schulze PC, Jorde U, Uriel N, Kitada S, Takayama H, Naka Y, Mancini D, Gillam L, Homma S, Farr M. Serial echocardiography using tissue Doppler and speckle tracking imaging to monitor right ventricular failure before and after left ventricular assist device surgery. *JACC Heart Fail.* 2013;1:216–222. doi: 10.1016/j.jchf.2013.02.005.
181. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, Saleeb S, Powell AJ, Geva T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24:691–698. doi: 10.1007/s10554-008-9314-4.

182. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shiralil GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA; American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. EAE/ ASE recommendations for image acquisition and display using three dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:3–46. doi: 10.1016/j.echo.2011.11.010.
183. Di Bello V, Conte L, Delle Donne MG, Giannini C, Barletta V, Fabiani I, Palagi C, Nardi C, Dini FL, Marconi L, Paggiaro P, Palla A, Marzilli M. Advantages of real time three-dimensional echocardiography in the assessment of right ventricular volumes and function in patients with pulmonary hypertension compared with conventional two-dimensional echocardiography. *Echocardiography.* 2013;30:820–828. doi: 10.1111/echo.12137.
184. Li Y, Wang Y, Zhai Z, Guo X, Yang Y, Lu X. Real-time three-dimensional echocardiography to assess right ventricle function in patients with pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2015;10:e0129557. doi: 10.1371/journal.pone.0129557.
185. van der Zwaan HB, Helbing WA, McGhie JS, Geleijnse ML, Luijnenburg SE, Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ. Clinical value of real-time three-dimensional echocardiography for right ventricular quantification in congenital heart disease: validation with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:134–140. doi: 10.1016/j.echo.2009.12.001.
186. Surie S, Bouma BJ, Bruin-Bon RA, Hardziyenka M, Kloek JJ, Van der Plas MN, Reesink HJ, Bresser P. Time course of restoration of systolic and diastolic right ventricular function after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2011;161:1046–1052. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.001.
187. Utsunomiya H, Nakatani S, Nishihira M, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M. Value of estimated right ventricular filling pressure in predicting cardiac events in chronic pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1368–1374. doi: 10.1016/j.echo.2009.08.023.
188. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechio S, Menicanti L, Ghio S, Temporelli PL, Arena R. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305:H1373–H1381. doi: 10.1152/ajpheart.00157.2013.
189. Mackey ES, Sandler MP, Campbell RM, Graham TP Jr, Atkinson JB, Price R, Moreau GA. Right ventricular myocardial mass quantification with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 1990;65: 529–532.
190. Pattynama PM, Lamb HJ, Van der Velde EA, Van der Geest RJ, Van der Wall EE, De Roos A. Reproducibility of MRI-derived measurements of right ventricular volumes and myocardial mass. *Magn Reson Imaging.* 1995;13:53–63.
191. Katz J, Whang J, Boxt LM, Barst RJ. Estimation of right ventricular mass in normal subjects and in patients with primary pulmonary hypertension by nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1475–1481.
192. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:9. doi: 10.1186/1532-429X-13-9.
193. Wald RM, Valente AM, Gauvreau K, Babu-Narayan SV, Assenza GE, Schreier J, Gatzoulis MA, Kilner PJ, Koyak Z, Mulder B, Powell AJ, Geva T. Cardiac magnetic resonance markers of progressive RV dilation and dysfunction after tetralogy of Fallot repair. *Heart.* 2015;101:1724–1730. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308014.
194. Zhu Y, Liu J, Weinsaft J, Spincemaille P, Nguyen TD, Prince MR, Bao S, Xie Y, Wang Y. Free-breathing 3D imaging of right ventricular structure and function using respiratory and cardiac self-gated cine MRI. *Biomed Res Int.* 2015;2015:819102. doi: 10.1155/2015/819102.
195. Gopalan D. Right heart on multidetector CT. *Br J Radiol.* 2011;84(Spec No 3):S306–S323. doi: 10.1259/bjr/59278996.
196. Plumhans C, Mühlbruch G, Rapae A, Sim KH, Seyfarth T, Günther RW, Mahnken AH. Assessment of global right ventricular function on 64-MDCT compared with MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:1358–1361. doi: 10.2214/AJR.07.3022.
197. Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, Takahashi T, Nawata J, Ido T, Watanabe J, Shirato K. Increased [18F]fluorodeoxy glucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1849–1855. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.065.
198. Piao L, Fang YH, Cadete VJ, Wietholt C, Urboniene D, Toth PT, Marsboom G, Zhang HJ, Haber I, Rehman J, Lopaschuk GD,

- Archer SL. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hyper trophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88:47–60. doi: 10.1007/s00109-009-0524-6.
199. Lupi E, Dumont C, Tejada VM, Horwitz S, Galland F. A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 1975;68:28–31.
200. Matthay RA, Schwarz MI, Ellis JH Jr, Steele PP, Siebert PE, Durrance JR, Levin DC. Pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: determination by chest radiography. *Invest Radiol*. 1981;16:95–100.
201. Atluri P, Goldstone AB, Fairman AS, MacArthur JW, Shudo Y, Cohen JE, Acker AL, Hiesinger W, Howard JL, Acker MA, Woo YJ. Predicting right ventricular failure in the modern, continuous flow left ventricular assist device era. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:857–863.
202. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Gamallo C. Sensitivity and specificity of hemodynamic criteria in the diagnosis of acute right ventricular infarction. *Circulation*. 1981;64:515–525. doi: 10.1161/01.CIR.64.3.515.
203. Korabathina R, Heffernan KS, Paruchuri V, Patel AR, Mudd JO, Prutkin JM, Orr NM, Weintraub A, Kimmelstiel CD, Kapur NK. The pulmonary artery pulsatility index identifies severe right ventricular dysfunction in acute inferior myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:593–600. doi: 10.1002/ccd.23309.
204. Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, Paruchuri V, Denofrio D, Kapur NK. Pulmonary artery pulsatility index is associated with right ventricular failure after left ventricular assist device surgery. *J Card Fail*. 2016;22:110–116. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.019.
205. Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hsu VM, Kozin ED, O'Hara ML, Howell E, Dougherty D, McCormick RC, Laporte CA, Cohen JE, Southerland KW, Howard JL, Jessup ML, Morris RJ, Acker MA, Woo YJ. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1286–1292.
206. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC, Young JB. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:2181–2184.
207. Drakos SG, Janicki L, Horne BD, Kfoury AG, Reid BB, Clayson S, Horton K, Haddad F, Li DY, Renlund DG, Fisher PW. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol*. 2010;105:1030–1035. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.11.026.
208. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, Burkhoff D. Mechanical circulatory support devices for acute right ventricular failure. *Circulation*. 2017;136:314–326. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025290.
209. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Stevenson LW. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:1126–1132.
210. Campbell P, Drazner MH, Kato M, Lakdawala N, Palardy M, Nohria A, Stevenson LW. Mismatch of right- and left-sided filling pressures in chronic heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:561–568. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.02.013.
211. Reed CE, Dorman BH, Spinale FG. Assessment of right ventricular contractile performance after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:426–431.
212. Grant AD, Smedira NG, Starling RC, Marwick TH. Independent and incremental role of quantitative right ventricular evaluation for the prediction of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:521–528. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.073.
213. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J, Hsu AP, Yeager ML, Buda T, Hoercher KJ, Howard MW, Takagaki M, Doi K, Fukamachi K. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation*. 2002;106(suppl 1):I198–I202.
214. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1495–1504.
215. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatroles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW,

- Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241–2251. doi: 10.1056/NEJMoa0909938.
216. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2163–2172. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.009.
217. Kalogeropoulos AP, Kelkar A, Weinberger JF, Morris AA, Georgiopoulou VV, Markham DW, Butler J, Vega JD, Smith AL. Validation of clinical scores for right ventricular failure prediction after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1595–1603. doi: 10.1016/j.healun.2015.05.005.
218. Kormos RL, Gasior TA, Kawai A, Pham SM, Murali S, Hattler BG, Griffith BP. Transplant candidate's clinical status rather than right ventricular function defines need for univentricular versus biventricular support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:773–782.
219. Pagani FD, Lynch W, Swaniker F, Dyke DB, Bartlett R, Koelling T, Moscucci M, Deeb GM, Bolling S, Monaghan H, Aaronson KD. Extracorporeal life support to left ventricular assist device bridge to heart transplant: a strategy to optimize survival and resource utilization. *Circulation*. 1999;100(suppl):II206–II210. doi: 10.1161/01.CIR.100.suppl\_2.II-206.
220. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148–2159. doi: 10.1056/NEJMra0800239.
221. Cepkova M, Kapur V, Ren X, Quinn T, Zhuo H, Foster E, Matthay MA, Liu KD. Clinical significance of elevated B-type natriuretic peptide in patients with acute lung injury with or without right ventricular dilatation: an observational cohort study. *Ann Intensive Care*. 2011;1:18. doi: 10.1186/2110-5820-1-18.
222. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, Yandle TG, Richards AM, Starling RC, Young JB, Thomas JD, Klein AL. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:416–422. doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.046.
223. Mariano-Goulart D, Eberlé MC, Boudousq V, Hejazi-Moughari A, Piot C, Caderas de Kerleau C, Verdier R, Barge ML, Comte F, Bressot N, Rossi M, Kotzki PO. Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:481–488.
224. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, Badesch DB, McGoon MD. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141:354–362. doi: 10.1378/chest.11-0676.
225. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2003;145:821–825. doi: 10.1016/S0002-8703(02)94704-6.
226. Lim W, Cook DJ, Griffith LE, Crowther MA, Devereaux PJ. Elevated cardiac troponin levels in critically ill patients: prevalence, incidence, and outcomes. *Am J Crit Care*. 2006;15:280–8; quiz 289.
227. Torbicki A, Kurzyńska M, Kuca P, Fijałkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzyńska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003;108:844–848. doi: 10.1161/01.CIR.0000084544.54513.E2.
228. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2008;34:2147–2156. doi: 10.1007/s00134-008-1214-5.
229. Becattini C, Casazza F, Forgiione C, Porro F, Fadin BM, Stucchi A, Lignani A, Conte L, Imperadore F, Bongarzone A, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest*. 2013;144:1539–1545. doi: 10.1378/chest.12-2938.
230. Wang XM, Zhang K, Li Y, Shi K, Liu YL, Yang YF, Fang Y, Mao M. Screening miRNA and their target genes related to tetralogy of Fallot with microarray. *Cardiol Young*. 2014;24:442–446. doi: 10.1017/S104795111300053X.
231. Li D, Ji L, Liu L, Liu Y, Hou H, Yu K, Sun Q, Zhao Z. Characterization of circulating microRNA expression in patients with a ventricular septal defect. *PLoS One*. 2014;9:e106318. doi: 10.1371/journal.pone.0106318.
232. Lai CT, Ng EK, Chow PC, Kwong A, Cheung YF. Circulating microRNA expression profile and systemic right ventricular

- function in adults after atrial switch operation for complete transposition of the great arteries. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:73. doi: 10.1186/1471-2261-13-73.
233. Lai CT, Chow PC, Wong SJ, Chan KW, Cheung YF. Circulating annexin A5 levels after atrial switch for transposition of the great arteries: relationship with ventricular deformation and geometry. *PLoS One.* 2012;7:e52125. doi: 10.1371/journal.pone.0052125.
234. Lai CT, Chan KW, Wong SJ, Chow PC, Cheung YF. Circulating levels of biomarkers of collagen synthesis and ventricular function and dyssynchrony in adolescents and young adults after repair of tetralogy of Fallot. *Am Heart J.* 2011;162:467–473. doi: 10.1016/j.ahj.2011.05.027.
235. Tutarel O, Röntgen P, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Westhoff-Bleck M, Diller GP, Bauersachs J, Kielstein JT. Symmetrical dimethylarginine is superior to NT-proBNP for detecting systemic ventricular dysfunction in adults after atrial repair for transposition of the great arteries. *Int J Cardiol.* 2013;168:4415–4416. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.030.
236. Shah A, Feraco AM, Harmon C, Tacy T, Fineman JR, Bernstein HS. Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology. *Am J Cardiol.* 2009;104:1280–1284. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.046.
237. Nagendran J, Gurtu V, Fu DZ, Dyck JR, Haromy A, Ross DB, Rebeyka IM, Michelakis ED. A dynamic and chamber-specific mitochondrial remodeling in right ventricular hypertrophy can be therapeutically targeted. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:168–178, 178.1–178.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.01.040.
238. Reddy S, Bernstein D. Molecular mechanisms of right ventricular failure. *Circulation.* 2015;132:1734–1742. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012975.
239. di Salvo TG, Yang KC, Brittain E, Absi T, Maltais S, Hemnes A. Right ventricular myocardial biomarkers in human heart failure. *J Card Fail.* 2015;21:398–411. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.02.005.
240. Lewis GD, Ngo D, Hemnes AR, Farrell L, Doms C, Pappagianopoulos PP, Dhakal BP, Souza A, Shi X, Pugh ME, Beloiartsev A, Sinha S, Clish CB, Gerszten RE. Metabolic profiling of right ventricular-pulmonary vascular function reveals circulating biomarkers of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:174–189. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.072.
241. Reddy S, Zhao M, Hu DQ, Fajardo G, Katznelson E, Punn R, Spin JM, Chan FP, Bernstein D. Physiologic and molecular characterization of a murine model of right ventricular volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304:H1314–H1327. doi: 10.1152/ajpheart.00776.2012.
242. Di Salvo TG. Evolving targeted therapies for right ventricular failure. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:1263–1283.
243. Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. *Chest.* 2005;128:1836–1852. doi: 10.1378/chest.128.3.1836.
244. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care.* 2010;14:R169. doi: 10.1186/cc9264.
245. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the
5. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128:e240–e327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
246. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:236–243. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.047.
247. Banerjee D, Haddad F, Zamanian RT, Nagendran J. Right ventricular failure: a novel era of targeted therapy. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7:202–211. doi: 10.1007/s11897-010-0031-7.
248. Dell'Italia LJ, Starling MR, Blumhardt R, Lasher JC, O'Rourke RA. Comparative effects of volume loading, dobutamine, and nitroprusside in patients with predominant right ventricular infarction. *Circulation.* 1985;72:1327–1335. doi: 10.1161/01.CIR.72.6.1327.

249. Marenzi G, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J, Agostoni P. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:963–968.
250. Dupont M, Mullens W, Tang WH. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8:233–241. doi: 10.1007/s11897-011-0071-7.
251. Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2007;4:134–138.
252. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology.* 2001;96:132–143.
253. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Redfield MM, Felker GM, O'Connor CM, Chen HH, Rouleau JL, Givertz MM, Semigran MJ, Mann D, Deswal A, Bull DA, Lewinter MM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network. Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure: rationale and design of CARRESS-HF. *J Card Fail.* 2012;18:176–182. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.12.009.
254. Boerrigter G, Burnett JC Jr. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: prognostic and therapeutic implications. *Curr Heart Fail Rep.* 2004;1:113–120.
255. Butler J, Hernandez AF, Anstrom KJ, Kalogeropoulos A, Redfield MM, Konstam MA, Tang WH, Felker GM, Shah MR, Braunwald E. Rationale and design of the ATHENA-HF Trial: Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined With Natriuresis Therapy in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4:726–735. doi: 10.1016/j.jchf.2016.06.003.
256. van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, Cleland JG, O'Connor CM, Cotter G, Metra M, Davison BA, Givertz MM, Mansoor GA, Teerlink JR, Massie BM, Hillege HL, Voors AA. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1973–1981. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.050.
257. Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2047–2051. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.099.
258. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, Smelser JM, Kaneshige AM, Chomsky DB, Adler ED, Haas GJ, Watts JA, Nabut JL, Schollmeyer MP, Fonarow GC. Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalizations for heart failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4:95–105.
259. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, De Gaetano A, Picchini U, Orecchioni A, Carbone I, Tritapepe L, Pietropaoli P, Westphal M. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34:2287–2293. doi: 10.1097/01.CCM.0000230244.17174.4F.
260. Inglessis I, Shin JT, Lepore JJ, Palacios IF, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:793–798. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.047.
261. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC, Young JB, Taylor DO, Tang WH. Sodium nitroprusside for advanced low output heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:200–207. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.083.
262. Stevenson LW, Bellil D, Grover-McKay M, Brunken RC, Schwaiger M, Tillisch JH, Schelbert HR. Effects of afterload reduction (diuretics and vasodilators) on left ventricular volume and mitral regurgitation in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1987;60:654–658.
263. Elkayam U, Kulick D, McIntosh N, Roth A, Hsueh W, Rahimtoola SH. Incidence of early tolerance to hemodynamic effects of continuous infusion of nitroglycerin in patients with coronary artery disease and heart failure. *Circulation.* 1987;76:577–584.
264. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE Jr, Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997;134:44–54.
265. Cockrill BA, Kacmarek RM, Fifer MA, Bigatello LM, Ginns LC, Zapol WM, Semigran MJ. Comparison of the effects of nitric oxide, nitroprusside, and nifedipine on hemodynamics and right ventricular contractility in patients with chronic pulmonary

- hypertension. *Chest*. 2001;119:128–136.
266. Koelling TM, Kirmse M, Di Salvo TG, Dec GW, Zapol WM, Semigran MJ. Inhaled nitric oxide improves exercise capacity in patients with severe heart failure and right ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 1998;81:1494–1497.
267. Pasero D, Rana NK, Bonato R, Ribezzo M, Ivaldi F, Ricci D, Grosso Marra W, Checco L, Lupo M, Boffini M, Rinaldi M. Inhaled nitric oxide versus sodium nitroprusside for preoperative evaluation of pulmonary hyper tension in heart transplant candidates. *Transplant Proc*. 2013;45:2746–2749. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.044.
268. Wasson S, Govindarajan G, Reddy HK, Flaker G. The role of nitric oxide and vasopressin in refractory right heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004;9:9–11. doi: 10.1177/107424840400900i102.
269. Trummer G, Berchtold-Herz M, Martin J, Beyersdorf F. Successful treatment of pulmonary hypertension with inhaled nitric oxide after pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1299–1301.
270. Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, Smerling AJ, Oz MC. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:340–345.
271. Kukucka M, Potapov E, Stepanenko A, Weller K, Mladenow A, Kuppe H, Habazettl H. Acute impact of left ventricular unloading by left ventricular assist device on the right ventricle geometry and function: effect of nitric oxide inhalation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:1009–1014. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.010.
272. Lovich MA, Pezone MJ, Wakim MG, Denton RJ, Maslov MY, Murray MR, Tsukada H, Agnihotri AK, Roscigno RF, Gamero LG, Gilbert RJ. Inhaled nitric oxide augments left ventricular assist device capacity by ameliorating secondary right ventricular failure. *ASAIO J*. 2015;61:379–385. doi: 10.1097/MAT.0000000000000211.
273. Bocchi EA, Bacal F, Auler Júnior JO, Carmone MJ, Bellotti G, Pileggi F. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1994;74:70–72.
274. Baker WL, Radojevic J, Gluck JA. Systematic review of phosphodiesterase-5 inhibitor use in right ventricular failure following left ventricular assist device implantation. *Artif Organs*. 2016;40:123–128. doi: 10.1111/aor.12518.
275. Critoph C, Green G, Hayes H, Baumwol J, Lam K, Larbalestier R, Chih S. Clinical outcomes of patients treated with pulmonary vasodilators early and in high dose after left ventricular assist device implantation. *Artif Organs*. 2016;40:106–114. doi: 10.1111/aor.12502.
276. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghade M, O'Connor CM; OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:997–1003.
277. Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH. Dobutamine: a new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med*. 1979;300:17–22. doi: 10.1056/NEJM197901043000105.
278. Ruffolo RR Jr. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci*. 1987;294:244–248.
279. Movsesian M, Stehlik J, Vandeput F, Bristow MR. Phosphodiesterase inhibition in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009;14:255–263. doi: 10.1007/s10741-008-9130-x.
280. Aranda JM Jr, Schofield RS, Pauly DF, Cleeton TS, Walker TC, Monroe VS Jr, Leach D, Lopez LM, Hill JA. Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: a prospective, randomized trial. *Am Heart J*. 2003;145:324–329. doi: 10.1067/mhj.2003.50.
281. Mehra MR, Ventura HO, Kapoor C, Stapleton DD, Zimmerman D, Smart FW. Safety and clinical utility of long-term intravenous milrinone in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;80:61–64.
282. Colucci WS, Wright RF, Jaski BE, Fifer MA, Braunwald E. Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation*. 1986;73(pt 2):III175–III183.
283. Monrad ES, Baim DS, Smith HS, Lanoue AS. Milrinone, dobutamine, and nitroprusside: comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure. *Circulation*. 1986;73:III168–III174.
284. Kanai-Yoshizawa S, Sugiyama Kato T, Mancini D, Marboe CC. Hypersensitivity myocarditis and outcome after heart

- transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:553–559. doi: 10.1016/j.healun.2013.01.1052.
285. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, Cheng ML, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:57–64. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.051.
286. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghiade M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1999;138(pt 1):78–86.
287. Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J*. 2001;142:393–401. doi: 10.1067/mhj.2001.117606.
288. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure: the PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991;325:1468–1475. doi: 10.1056/NEJM199111213252103.
289. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779–789. doi: 10.1056/NEJMoa0907118.
290. Murphy MB, Elliott WJ. Dopamine and dopamine receptor agonists in cardiovascular therapy. *Crit Care Med*. 1990;18(pt 2):S14–S18.
291. Ldlgen H, Drexler H. Use of inotropes in the critical care setting. *Crit Care Med*. 1990;18(pt 2):S56–S60.
292. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*. 2001;120:989–1002.
293. Edwards RM, Trizna W, Kinter LB. Renal microvascular effects of vaso pressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol*. 1989;256(pt 2):F274– F278. doi: 10.1152/ajprenal.1989.256.2.F274.
294. Testani JM, Khera AV, St John Sutton MG, Keane MG, Wieggers SE, Shannon RP, Kirkpatrick JN. Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;105:511–516. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.020.
295. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, Nixon JV, Brater DC. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1985;102:314–318.
296. Cos n J, D ez J; TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:507–513.
297. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonz lez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2129– 2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
298. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos G, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134:e282–e293. doi: 10.1161/CIR.0000000000000435.
299. Beck-da-Silva L, de Bold A, Davies R, Chow B, Ruddy T, Fraser M, Struthers C, Haddad H. Effect of bisoprolol on right ventricular function and brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *Congest Heart Fail*. 2004;10:127–132.

300. Cho MJ, Lim RK, Jung Kwak M, Park KH, Kim HY, Kim YM, Lee HD. Effects of beta-blockers for congestive heart failure in pediatric and congenital heart disease patients: a meta-analysis of published studies. *Minerva Cardioangiol.* 2015;63:495–505.
301. Doughan AR, McConnell ME, Book WM. Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol XL) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol.* 2007;99:704–706. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.025.
302. Giardini A, Lovato L, Donti A, Formigari R, Gargiulo G, Picchio FM, Fattori R. A pilot study on the effects of carvedilol on right ventricular remodeling and exercise tolerance in patients with systemic right ventricle. *Int J Cardiol.* 2007;114:241–246. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.01.048.
303. Hiroi Y, Fujii K, Komatsu S, Sonoda M, Sakomura Y, Imai Y, Oishi Y, Nakamura F, Ajiki K, Hayami N, Murakawa Y, Ohno M, Hirata Y, Ohtomo K, Nagai R. Carvedilol therapy improved left ventricular function in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Jpn Heart J.* 2004;45:169–177.
304. Quaife RA, Christian PE, Gilbert EM, Datz FL, Volkman K, Bristow MR. Effects of carvedilol on right ventricular function in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1998;81:247–250.
305. So PP, Davies RA, Chandy G, Stewart D, Beanlands RS, Haddad H, Pugliese C, Mielniczuk LM. Usefulness of beta-blocker therapy and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2012;109:1504–1509. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.368.
306. Tatli E, Kurum T, Aktöz M, Buyuklu M. Effects of carvedilol on right ventricular ejection fraction and cytokines levels in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;125:273–276. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.166.
307. Thenappan T, Roy SS, Duval S, Glassner-Kolmin C, Gomberg Maitland M.  $\beta$ -Blocker therapy is not associated with adverse outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a propensity score analysis. *Circ Heart Fail.* 2014;7:903–910. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001429.
308. Butorov IV, Verbitskiĭ ON, Butorov SI, Paraska VI. Efficacy of losartan treatment of right ventricular cardiac insufficiency in patients with chronic obstructive bronchitis [in Russian]. *Klin Med (Mosk).* 2003;81:48–51.
309. Hechter SJ, Fredriksen PM, Liu P, Veldtman G, Merchant N, Freeman M, Therrien J, Benson L, Siu S, Webb G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure. *Am J Cardiol.* 2001;87:660–663, A11.
310. Kiely DG, Cargill RI, Wheeldon NM, Coutie WJ, Lipworth BJ. Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res.* 1997;33:201–208.
311. Lester SJ, McElhinney DB, Vilorio E, Reddy GP, Ryan E, Tworetzky W, Schiller NB, Foster E. Effects of losartan in patients with a systemically functioning morphologic right ventricle after atrial repair of transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2001;88:1314–1316.
312. Rubin LJ, Handel F, Peter RH. The effects of oral hydralazine on right ventricular end-diastolic pressure in patients with right ventricular failure. *Circulation.* 1982;65:1369–1373. doi: 10.1161/01.CIR.65.7.1369.
313. Dore A, Houde C, Chan KL, Ducharme A, Khairy P, Juneau M, Marcotte F, Mercier LA. Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Circulation.* 2005;112:2411–2416. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543470.
314. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2005;6:88. doi: 10.1186/1465-9921-6-88.
315. Therrien J, Provost Y, Harrison J, Connelly M, Kaemmerer H, Webb GD. Effect of angiotensin receptor blockade on systemic right ventricular function and size: a small, randomized, placebo-controlled study. *Int J Cardiol.* 2008;129:187–192. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.056.
316. Groves BM, Rubin LJ, Frosolono MF, Cato AE, Reeves JT. A comparison of the acute hemodynamic effects of prostacyclin and hydralazine in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 1985;110:1200–1204.
317. McGoon MD, Seward JB, Vlietstra RE, Choo MH, Moyer TP, Reeder GS. Hemodynamic response to intravenous hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *Br Heart J.* 1983;50:579–585.

318. Fisher J, Borer JS, Moses JW, Goldberg HL, Niarchos AP, Whitman HH 3rd, Mermelstein M. Hemodynamic effects of nifedipine versus hydralazine in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1984;54:646–650.
319. Packer M, Greenberg B, Massie B, Dash H. Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1982;306:1326–1331. doi: 10.1056/NEJM198206033062203.
320. Fripp RR, Gewitz MH, Werner JC, Whitman V, Rashkind WJ. Oral hydralazine in patients with pulmonary vascular disease secondary to congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 1981;48:380–382.
321. Maron BA, Waxman AB, Opatowsky AR, Gillies H, Blair C, Aghamohammadzadeh R, Loscalzo J, Leopold JA. Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials). *Am J Cardiol.* 2013;112:720–725. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.04.051.
322. Mathur PN, Powles P, Pugsley SO, McEwan MP, Campbell EJ. Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction: a controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1981;95:283–288.
323. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114:787–792.
324. Smith DE, Bissett JK, Phillips JR, Doherty JE, Murphy ML. Improved right ventricular systolic time intervals after digitalis in patients with cor pulmonale and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1978;41:1299–1304.
325. Brown SE, Pakron FJ, Milne N, Linden GS, Stansbury DW, Fischer CE, Light RW. Effects of digoxin on exercise capacity and right ventricular function during exercise in chronic airflow obstruction. *Chest.* 1984;85:187–191.
326. Alajaji W, Baydoun A, Al-Kindi SG, Henry L, Hanna MA, Oliveira GH. Digoxin therapy for cor pulmonale: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2016;223:320–324. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.018.
327. Skhiri M, Hunt SA, Denault AY, Haddad F. Evidence-based management of right heart failure: a systematic review of an empirical field [in Spanish]. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:451–471.
328. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:319–329. doi: 10.1056/NEJMoa1209657.
329. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;334:296–301. doi: 10.1056/NEJM199602013340504.
330. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1998;338:273–277. doi: 10.1056/NEJM199801293380501.
331. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M, Seeger W. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1915–1922. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.027.
332. Skoro-Sajer N, Lang I. The role of treprostinil in the management of pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8:213–217.
333. Skoro-Sajer N, Lang I. Treprostinil for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:1415–1420. doi: 10.1517/14656566.9.8.1415.
334. Channick RN, Voswinckel R, Rubin LJ. Inhaled treprostinil: a therapeutic review. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:19–28. doi: 10.2147/DDDT.S19281.
335. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekeroetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med.* 2000;342:1866–1870. doi: 10.1056/NEJM200006223422503.
336. Olschewski H, Simonneau G, Galisè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J,

- Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322–329. doi: 10.1056/NEJMoa020204.
337. Frey MK, Lang I. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:747–755. doi: 10.1517/14656566.2012.662220.
338. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grünig E, Oudiz RJ, Vonk Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ; AMBITION Investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834–844. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.
339. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2000;343:1342. doi: 10.1056/NEJM200011023431814.
340. Samaržija M, Zuljević E, Jakopović M, Sever B, Knezević A, Dumija Z, Vidjak V, Samija M. One year efficacy and safety of oral sildenafil treatment in severe pulmonary hypertension. *Coll Antropol*. 2009;33:799–803.
341. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148–2157. doi: 10.1056/NEJMoa050010.
342. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1149–1153. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.056.
343. De Santo LS, Buonocore M, Agrusta F, Bancone C, Galdieri N, Romano G, Maiello C, Amarelli C. Pattern of resolution of pulmonary hypertension, long-term allograft right ventricular function, and exercise capacity in high-risk heart transplant recipients listed under oral sildenafil. *Clin Transplant*. 2014;28:837–843. doi: 10.1111/ctr.12387.
344. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894–2903. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274.
345. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:521–530.
346. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R. Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil reverses exercise oscillatory breathing in chronic heart failure: a long-term cardiopulmonary exercise testing placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:82–90. doi: 10.1093/eurjhf/hfr147.
347. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2011;4:8–17. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.944694.
348. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation*. 2007;115:59–66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.626226.
349. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;116:1555–1562. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373.
350. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1268–1277. doi: 10.1001/jama.2013.2024.

351. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358:1119–1123. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
352. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, Frost AE, Zwicke D, Naeije R, Shapiro S, Olschewski H, Rubin LJ.
6. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:529–535. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.050.
353. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010–3019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
354. Galie N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, Chiossi E, Kusic Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093–2100. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
355. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despain DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*. 2009;135:122–129. doi: 10.1378/chest.08-1028.
356. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809–818. doi: 10.1056/NEJMoa1213917.
357. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896–903. doi: 10.1056/NEJMoa012212.
358. Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, Mitrovic V, Schulze MR, Willenbrock R, Dietz R, Rousson V, Hürlimann D, Philipp S, Notter T, Noll G, Ruschitzka F; Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation*. 2002;106:2666–2672. doi: 10.1161/01.CIR.0000038497.80095.E1.
359. Torre-Amione G, Young JB, Durand J, Bozkurt B, Mann DL, Kobrin I, Pratt CM. Hemodynamic effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients with class III to IV congestive heart failure. *Circulation*. 2001;103:973–980. doi: 10.1161/01.CIR.103.7.973.
360. Kelland NF, Webb DJ. Clinical trials of endothelin antagonists in heart failure: publication is good for the public health. *Heart*. 2007;93:2–4. doi: 10.1136/hrt.2006.089250.
361. McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G, Bourge RC, Cleland JG, Jondeau G, Krum H, Metra M, O'Connor CM, Parker JD, Torre-Amione G, van Veldhuisen DJ, Lewsey J, Frey A, Rainisio M, Kobrin I; VERITAS Investigators. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA*. 2007;298:2009–2019. doi: 10.1001/jama.298.17.2009.
362. Book WM, Shaddy RE. Medical therapy in adults with congenital heart disease. *Heart Fail Clin*. 2014;10:167–178. doi: 10.1016/j.hfc.2013.09.006.
363. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). *Circulation*. 2008;118:e714–e833. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190690.

364. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, Alpert J, Brabeck S, Crumb S, Davidson WR Jr, Earing MG, Ghoshhajra BB, Karamlou T, Mital S, Ting J, Tseng ZH; on behalf of the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1884–1931. doi: 10.1161/CIR.0000000000000204.
365. Presbitero P, Somerville J, Rabajoli F, Stone S, Conte MR. Corrected trans position of the great arteries without associated defects in adult patients: clinical profile and follow up. *Br Heart J*. 1995;74:57–59.
366. Acar P, Sidi D, Bonnet D, Aggoun Y, Bonhoeffer P, Kachaner J. Maintaining tricuspid valve competence in double discordance: a challenge for the paediatric cardiologist. *Heart*. 1998;80:479–483.
367. van Son JA, Danielson GK, Huhta JC, Warnes CA, Edwards WD, Schaff HV, Puga FJ, Ilstrup DM. Late results of systemic atrioventricular valve replacement in corrected transposition. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:642–652.
368. Scherptong RW, Vliegen HW, Winter MM, Holman ER, Mulder BJ, van der Wall EE, Hazekamp MG. Tricuspid valve surgery in adults with a dysfunctional systemic right ventricle: repair or replace? *Circulation*. 2009;119:1467–1472. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805135.
369. Janousek J, Tomek V, Chaloupecký VA, Reich O, Gebauer RA, Kautzner J, Huc ů B. Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1927–1931. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.044.
370. Diller GP, Okonko D, Uebing A, Ho SY, Gatzoulis MA. Cardiac resynchro nization therapy for adult congenital heart disease patients with a sys temic right ventricle: analysis of feasibility and review of early experience. *Europace*. 2006;8:267–272. doi: 10.1093/europace/euj048.
371. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, Shannon KM, Temple J, Rosenthal E, Zimmerman FJ, Davis A, Karpawich PP, Al Ahmad A, Vetter VL, Kertesz NJ, Shah M, Snyder C, Stephenson E, Emmel M, Sanatani S, Kanter R, Batra A, Collins KK. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an interna tional multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2277–2283. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.096.
372. Lindenfeld J, Keller K, Campbell DN, Wolfe RR, Quaife RA. Improved sys temic ventricular function after carvedilol administration in a patient with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:198–201.
373. Josephson CB, Howlett JG, Jackson SD, Finley J, Kells CM. A case se ries of systemic right ventricular dysfunction post atrial switch for simple D-transposition of the great arteries: the impact of beta-blockade. *Can J Cardiol*. 2006;22:769–772.
374. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, Ross RD, Pahl E, Blume ED, Dodd DA, Rosenthal DN, Burr J, LaSalle B, Holubkov R, Lukas MA, Tani LY. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:1171–1179.
375. Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y, Frobel-Mercier AK. Beta blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD007037.
376. van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, Vliegen HW, Pieper PG, van Dijk AP, Sieswerda GT, Roos-Hesselink JW, Zwinderman AH, Mulder BJ. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation*. 2013;127:322–330. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.135392.
377. Robinson B, Heise CT, Moore JW, Anella J, Sokoloski M, Eshaghpour E. Afterload reduction therapy in patients following intraatrial baffle opera tion for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 2002;23:618– 623. doi: 10.1007/s00246-002-0046-2.
378. Dos L, Pujadas S, Estruch M, Mas A, Ferreira-Gonz ález I, Pijuan A, Serra R, Ord óñez-Llanos J, Subirana M, Pons-Llad ó G, Marsal JR, Garc ía-Dorado D, Casald àiga J. Eplerenone in systemic right ventricle: double blind ran domized clinical trial: the EVEDES study. *Int J Cardiol*. 2013;168:5167– 5173. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.163.
379. Gentles TL, Mayer JE Jr, Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, Burnett J, Jonas RA, Castañeda AR, Wernovsky G. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac*

Cardiovasc Surg. 1997;114:376–391.

380. Hsu DT, Zak V, Mahony L, Sleeper LA, Atz AM, Levine JC, Barker PC, Ravishankar C, McCrindle BW, Williams RV, Altmann K, Ghanayem NS, Margossian R, Chung WK, Border WL, Pearson GD, Stylianou MP, Mital S; Pediatric Heart Network Investigators. Enalapril in infants with single ventricle: results of a multicenter randomized trial. *Circulation*. 2010;122:333–340. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927988.
381. Kouatli AA, Garcia JA, Zellers TM, Weinstein EM, Mahony L. Enalapril does not enhance exercise capacity in patients after Fontan procedure. *Circulation*. 1997;96:1507–1512.
382. Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, Wernovsky G, Paridon SM, Rychik J. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the Fontan operation: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *Circulation*. 2011;123:1185–1193. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981746.
383. Grattan MJ, McCrindle BW. Recurrent exacerbations of protein-losing enteropathy after initiation of growth hormone therapy in a Fontan patient controlled with spironolactone. *Congenit Heart Dis*. 2010;5:165–167. doi: 10.1111/j.1747-0803.2009.00320.x.
384. Ringel RE, Peddy SB. Effect of high-dose spironolactone on protein-losing enteropathy in patients with Fontan palliation of complex congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2003;91:1031–1032. A9.
385. Mahle WT, Wang A, Quyyumi AA, McConnell ME, Book WM. Impact of spironolactone on endothelial function in patients with single ventricle heart. *Congenit Heart Dis*. 2009;4:12–16. doi: 10.1111/j.1747-0803.2008.00240.x.
386. Norozi K, Buchhorn R, Wessel A, Bahlmann J, Raab B, Geyer S, Kuehne T, Beibei L, Werdan K, Loppnow H. Beta-blockade does not alter plasma cytokine concentrations and ventricular function in young adults with right ventricular dysfunction secondary to operated congenital heart disease. *Circ J*. 2008;72:747–752.
387. Babu-Narayan SV, Uebing A, Davlouros PA, Kemp M, Davidson S, Dimopoulos K, Bayne S, Pennell DJ, Gibson DG, Flather M, Kilner PJ, Li W, Gatzoulis MA. Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation: the APPROPRIATE study (ACE inhibitors for Potential PREvention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired TEtralogy of Fallot). *Int J Cardiol*. 2012;154:299–305. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.09.057.
388. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, Pahl E, Villafañe J, Bhatt AB, Peng LF, Johnson BA, Marsden AL, Daniels CJ, Rudd NA, Caldarone CA, Mussatto KA, Morales DL, Ivy DD, Gaynor JW, Tweddell JS, Deal BJ, Furck AK, Rosenthal GL, Ohye RG, Ghanayem NS, Cheatham JP, Tworetzky W, Martin GR. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(suppl):S1–S42. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.022.
389. Rossano JW, Shaddy RE. Update on pharmacological heart failure therapies in children: do adult medications work in children and if not, why not? *Circulation*. 2014;129:607–612. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003615.
390. Cheung AW, White CW, Davis MK, Freed DH. Short-term mechanical circulatory support for recovery from acute right ventricular failure: clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:794–799. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.028.
391. Morgan JA, John R, Lee BJ, Oz MC, Naka Y. Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:859–863. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.048.
392. John R, Long JW, Massey HT, Griffith BP, Sun BC, Tector AJ, Frazier OH, Joyce LD. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:932–939. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.046.
393. Verbelen T, Verhoeven J, Goda M, Burkhoff D, Delcroix M, Rega F, Meyns B. Mechanical support of the pressure overloaded right ventricle: an acute feasibility study comparing low and high flow support. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H615–H624. doi: 10.1152/ajpheart.00246.2015.
394. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, Morris LD, Kormos RL, Bhamra J, Kapur NK, Bansal A, Garcia J, Baker JN, Silvestry S, Holman WL, Douglas PS, O’Neill W. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: the

- prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1549–1560. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.018.
395. Kar B, Adkins LE, Civitello AB, Loyalka P, Palanichamy N, Gemmato CJ, Myers TJ, Gregoric ID, Delgado RM 3rd. Clinical experience with the TandemHeart percutaneous ventricular assist device. *Tex Heart Inst J*. 2006;33:111–115.
396. Kapur NK, Paruchuri V, Korabathina R, Al-Mohammdi R, Mudd JO, Prutkin J, Esposito M, Shah A, Kiernan MS, Sech C, Pham DT, Konstam MA, Denofrio D. Effects of a percutaneous mechanical circulatory support device for medically refractory right ventricular failure. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1360–1367. doi: 10.1016/j.healun.2011.07.005.
397. Kiernan MS, Krishnamurthy B, Kapur NK. Percutaneous right ventricular assist via the internal jugular vein in cardiogenic shock complicating an acute inferior myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*. 2010;22:E23–E26.
398. Aggarwal V, Einhorn BN, Cohen HA. Current status of percutaneous right ventricular assist devices: first-in-man use of a novel dual lumen cannula. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88:390–396. doi: 10.1002/ccd.26348.
399. Aghili N, Bader Y, Vest AR, Kiernan MS, Kimmelstiel C, DeNofrio D, Kapur NK. Biventricular circulatory support using 2 axial flow catheters for cardiogenic shock without the need for surgical vascular access. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003636.
400. Kapur NK, Jumean M, Ghuloom A, Aghili N, Vassallo C, Kiernan MS, DeNofrio D, Pham DT. First successful use of 2 axial flow catheters for percutaneous biventricular circulatory support as a bridge to a durable left ventricular assist device. *Circ Heart Fail*. 2015;8:1006–1008. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002374.
401. Makdisi G, Wang IW. Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO): review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis*. 2015;7:E166–E176. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17.
402. Stretch R, Sauer CM, Yuh DD, Bonde P. National trends in the utilization of short-term mechanical circulatory support: incidence, outcomes, and cost analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1407–1415. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.958.
403. Smedira NG, Blackstone EH. Postcardiotomy mechanical support: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(suppl):S60–S66.
404. Dang NC, Topkara VK, Mercado M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, Oz MC, Naka Y. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1–6. doi: 10.1016/j.healun.2005.07.008.
405. Kaul TK, Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg*. 2000;8:1–9.
406. Bhamra JK, Kormos RL, Toyoda Y, Teuteberg JJ, McCurry KR, Siegenthaler MP. Clinical experience using the Levitronix CentriMag system for temporary right ventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:971–976. doi: 10.1016/j.healun.2009.04.015.
407. Bernhardt AM, De By TM, Reichenspurner H, Deuse T. Isolated permanent right ventricular assist device implantation with the HeartWare continuous-flow ventricular assist device: first results from the European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48:158–162. doi: 10.1093/ejcts/ezu406.
408. Cook JA, Shah KB, Quader MA, Cooke RH, Kasirajan V, Rao KK, Smallfield MC, Tchoukina I, Tang DG. The total artificial heart. *J Thorac Dis*. 2015;7:2172–2180. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.70.
409. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ; CardioWest Total Artificial Heart Investigators. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:859–867. doi: 10.1056/NEJMoa040186.
410. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult heart transplantation report—2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1244–1254. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.003.
411. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult lung and

- heart-lung transplantation re port–2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1264–1277. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.014.
412. Colvin M, Smith JM, Skeans MA, Edwards LB, Uccellini K, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2015 annual data report: heart. *Am J Transplant.* 2017;17(suppl 1):286–356.
413. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Gómez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: a therapeutic alternative for patients non responsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:297–304.
414. Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, Farber HW, Landzberg MJ, Mehra MR, Mullen MP, Opatowsky AR, Waxman AB, Lock JE, Marshall AC. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:381–387. doi: 10.1016/j.healun.2013.01.1049.
415. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published corrections appear in *Circulation.* 2014;129:e651 and *Circulation.* 2014;130:e120]. *Circulation.* 2014;129:e521–e643. doi: 10.1161/CIR.0000000000000031.
416. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, Pislaru S, Park S, Mahoney DW, Biner S, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:1185–1194. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.018.
417. Kim YJ, Kwon DA, Kim HK, Park JS, Hahn S, Kim KH, Kim KB, Sohn DW, Ahn H, Oh BH, Park YB. Determinants of surgical outcome in patients with isolated tricuspid regurgitation. *Circulation.* 2009;120:1672–1678. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849448.
418. Lin G, Nishimura RA, Connolly HM, Dearani JA, Sundt TM 3rd, Hayes DL. Severe symptomatic tricuspid valve regurgitation due to permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator leads. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1672–1675. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.037.
419. Fukuda S, Gillinov AM, McCarthy PM, Stewart WJ, Song JM, Kihara T, Daimon M, Shin MS, Thomas JD, Shiota T. Determinants of recurrent or residual functional tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Circulation.* 2006;114(suppl):I582–I587. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001305.
420. Singh SK, Tang GH, Maganti MD, Armstrong S, Williams WG, David TE, Borger MA. Midterm outcomes of tricuspid valve repair versus replacement for organic tricuspid disease. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1735–1741. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.06.016.
421. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, Hoercher KJ, Lytle BW, Cosgrove DM, Blackstone EH. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:674–685. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.019.
422. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2331–2336. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.011.
423. John R, Naka Y, Park SJ, Sai-Sudhakar C, Salerno C, Sundareswaran KS, Farrar DJ, Milano CA. Impact of concurrent surgical valve procedures in patients receiving continuous-flow devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:581–589. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.024.
424. Robertson JO, Grau-Sepulveda MV, Okada S, O’Brien SM, Matthew Brennan J, Shah AS, Itoh A, Damiano RJ, Prasad S, Silvestry SC. Concomitant tricuspid valve surgery during implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: a Society of Thoracic Surgeons database analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:609–617. doi: 10.1016/j.healun.2014.01.861.
425. Piacentino V 3rd, Ganapathi AM, Stafford-Smith M, Hsieh MK, Patel CB, Simeone AA, Rogers JG, Milano CA. Utility of concomitant tricuspid valve procedures for patients undergoing implantation of a continuous-flow left ventricular device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:1217–1221. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.064.
426. Hooft van Huysduynen B, Henkens IR, Swenne CA, Oosterhof T, Draisma HH, Maan AC, Hazekamp MG, de Roos A, Schalij MJ,

- van der Wall EE, Vliegen HW. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot improves the repolarization. *Int J Cardiol.* 2008;124:301–306. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.02.006.
427. Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW, Meijboom FJ, van Dijk AP, Spijkerboer AM, Bouma BJ, Zwinderman AH, Hazekamp MG, de Roos A, Mulder BJ. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007;116:545–551. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659664.
428. Jones TK, Rome JJ, Armstrong AK, Berger F, Hellenbrand WE, Cabalka AK, Benson LN, Balzer DT, Cheatham JP, Eicken A, McElhinney DB. Transcatheter pulmonary valve replacement reduces tricuspid regurgitation in patients with right ventricular volume/pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1525–1535. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.734.