

Review

【シリーズ：周術期管理】

フォンタン術前術後の管理

長嶋 光樹, 上松 耕太

和歌山県立医科大学附属病院心臓血管外科

Perioperative Management of Fontan Operation

Mitsugi Nagashima and Kouta Agematsu

Department of Cardiovascular Surgery, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

In the perioperative management of Fontan operation, it is important to preserve low pulmonary vascular resistance (PVR). In a normal heart, the pulmonary circuit and systemic circuit are connected in series and both circuits have respective ejection ventricles. On the other hand, in Fontan circulation, only systemic circuit has an ejection ventricle although the pulmonary circuit is maintained by a simple pressure gradient from the systemic vein to the left atrium without an ejection ventricle. Therefore, high systemic venous pressure is required to maintain the pulmonary circulation. Hence, low PVR is essential to obtain a stable Fontan circulation. It is necessary to understand the mechanics and dynamics of Fontan circulation in depth to achieve an ideal perioperative management of Fontan operation.

Keywords: Fontan, bidirectional Glenn, pulmonary vascular resistance, perioperative management

Fontan 循環は、心室による駆動のない肺循環と心室による駆動のある体循環とが直列になっており、肺循環を維持するために高い中心静脈圧が必要となる非生理的な循環方式である。この Fontan 循環を良好に獲得するためには、低い肺血管抵抗を維持することが重要である。このことは、Fontan 手術前であろうが、術後であろうが共通の大事な条件となる。肺血管抵抗を低く維持するために、術直後の鎮静方法、呼吸管理、水分管理や薬物投与、心不全管理、カテーテル治療、などが周術期に総合的に集約的に行われている。Fontan 術後の周術期管理を良好に行うには、この特殊な Fontan 循環を充分理解し、周術期に起こりうる Fontan 術後の特異的な多くの諸問題に対処していかなければならない。

Fontan 術前の管理 (Glenn 術後の管理)

1. 肺血管抵抗の管理

Fontan 術前管理で必要なことは、Fontan 手術までにいかに肺動脈圧を下げ、肺血管抵抗を低い環境に維持できるかということにかかっている。Fontan 手術直前にカテーテル検査を行うことが望ましい。カテーテル検査による平均肺動脈圧の値が重要で 10 mmHg 未満であれば、Fontan 手術もかなり低いリスクで手術可能と考えられる。10~12 mmHg 程度でも、Fontan 手術は比較的安定して行われる。13~15 mmHg

未満は、要注意と考えたほうがよい。15 mmHg 以上は、かなりリスクが高くなることを考慮すべきで、Fontan 手術時は、導管から静脈血の一部を心房に戻す fenestration (開窓術) を置くなどの対策を考慮しなければならない。カテーテル検査による平均肺動脈圧に関して注意を払わなければならないいくつかの点がある。肺動静脈瘻が存在すると、それにより、肺動脈圧が低く測定され、正確な肺血管抵抗がわからなくなるので、肺動静脈瘻をカテーテルなどで術前に閉塞しておく必要がある。同様に、上肢から下肢への静脈-静脈側副血行路の存在も要注意である。この側副血行

路が発達していると、肺動脈圧が低めに出てしまうので、これも、術前に処置しておく必要がある。体動脈から肺動脈への側副血行路の存在も肺動脈圧を上昇させる原因となるので、術前にコイル塞栓などのカテーテル治療が望ましいと考えられている。肺動脈圧上昇のその他の要因としては、肺動脈狭窄の存在（先天的なものよりは、Blalock-Taussig シャントなどのFontan手術以前の外科手技に伴うことが多い）、肺静脈の狭窄（無脾症候群では比較的多くみられることがある。解剖学的狭窄のこともあれば、他の組織、多いのは、椎骨や下行大動脈などによる圧迫もある）、房室弁逆流の存在、体心室の機能低下や心不全が考えられる。肺動静脈の狭窄などは、Fontan術前にカテーテルなどで可能な限り解除しておくことが望ましい。カテーテル治療が困難な症例では、Fontan時に同時に手術で解除や修復する方法もある。弁逆流に関しては、アンジオテンシン変換酵素（Angiotensin-converting-enzyme, ACE）阻害剤等の投与にて体血管抵抗を下げるなど内科的治療が行われている。また、中等度から重度の逆流は、Fontan時に外科的に弁を修復したほうがよいと考える。Fontan術前の肺血管抵抗を下げる内科的治療としては、血管拡張薬の使用である。臨床で肺血管抵抗を下げる目的で経口血管拡張薬として、ACE阻害剤（エラナプリル、カプトリル）、ホスホジエステラーゼ（Phosphodiesterase, PDE）5阻害剤（シルデナフィル、タダラフィル）、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン、アンブリセンタン）が用いられている。一方、心不全治療薬としては、ACE阻害剤、 β 遮断薬（カルベジロール）が報告されている。しかしながら、肺高血圧治療薬ないし、心不全治療薬として、Fontan術前、つまりは、Glenn術後の使用報告は多くない。

① ACE阻害剤

Glenn手術後患者を対象に行ったLEEらの前向き研究¹⁾では、エラナプリルは、全身の血管抵抗を減弱するが、肺血管抵抗には影響を与えず、心拍出量も減弱させ、さらには、酸素飽和度も低下したと報告している。ACE阻害剤は、弁逆流時に用いられることがあるが、いくつかの研究が、ACE阻害剤の弁逆流の患児に対する心機能の改善や拡張期容積の改善が報告されている。しかしながら、単心室に対するGlenn後の患児についていえば、心機能の改善を示すはっきりしたevidenceは今のところない。

② PDE5阻害剤

Glenn術後のシルデナフィルの使用に関するものは、いくつかの症例報告と、症例数は多くないもの

の、我が国から報告された多施設研究がある²⁾。症例報告では、いずれも臨床的改善を得られている。また、先の多施設研究でのシルデナフィルの使用は、肺血管抵抗は低下し、肺血流量は有意に増加したとある。

③ エンドセリン受容体拮抗薬

Glenn術後の同薬の使用に関するものは、症例報告があるが、大規模な研究はほとんどない。ボセンタンの使用が、著明な肺動脈圧の低下をもたらしたという症例報告はある³⁾。

④ カルベジロール

Glenn術後の同薬の使用に関するものは、症例報告と14例の後方視的報告があり、心胸郭比の有意な改善を認めるも、心室駆出率の改善は認めないと報告されており、また、NYHA機能的分類での改善を認めた症例があったという報告がある⁴⁾。

2. 不整脈の管理

小児例では、Fontan手術前に不整脈を伴うものは、それほど頻度としては多くないが、上室性頻脈の存在が確認された場合には、Fontan術式として、extracardiac TCPCを行うことが多い現在では、術後、カテーテル治療のアクセスがなくなる、ないし、手技的に煩雑になる（大動脈弁の逆行性アプローチもありうるが）ことを考慮し、術前に焼却する、ないし、Fontan時に同時に不整脈手術を考慮する。特に、Hererotaxy症例では、術前から不整脈を認めた場合は積極的にカテーテル治療を行うことが望ましい。Failing Fontanに対するTCPC Conversionの術前では、高率に不整脈が出現しているので、十分な精査が必要である。多くの症例で、PQ間隔が延長してくるのもこのグループの特徴である。Fontan循環が不安定なこのグループは、手術後も理論的にはFontan循環が大きく改善することはないので、術後急性期の頻脈性発作は、厳しい状況に陥ることがある。さらに、個人的な経験では、TCPC conversion時にFull Mazeを行うと多くの症例で、Pacemakerが必要となり、それに依存してしまうので、術前から必要十分なablationを小児科、内科医と十分な打ち合わせをして準備する必要があると考えている。

Fontan術後

1. 急性期（ICU）管理

1) ICUにおけるモニターリング

心電図、観血的動脈圧、中心静脈圧（central

venous pressure, CVP, Fontan 手術後は、肺動脈圧と等しい), 経皮的酸素飽和度モニターは、必要である。挿管管理中は、呼気終末期二酸化炭素濃度モニターも有用である。

2) 循環管理

現在の Fontan 手術である心外導管型 TCPC は、心停止なしに行われることが多いので、心筋に対し、虚血再灌流障害がなく、心機能が術後大きく損なわれる症例は少ない。弁形成などの心停止を伴う合併手術が行われた場合には、注意が必要である。ただし、Glenn 手術から Fontan 手術への切り替えにより、心室にはさらなる容量減少がかかる。つまり、Fontan 循環は、肺循環と体循環が完全に直列回路となり、Glenn 時よりもさらに心室の前負荷がかかりにくくなるので、心拍出量の低下を招きやすい環境となる。そのため、心室駆出を用いないで肺循環を成立させるために、高い CVP を維持する必要がある。この高い CVP が体静脈のうつ血をもたらし、術後の諸問題を引き起こすことになる。人工心肺で惹起された、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) も、高い CVP により、末梢血管の透過性亢進を増長し、全身の浮腫をさらにもたらすこととなる。この結果として、胸水、腹水の貯留が起こる。Fontan 手術後の顕著な合併症である。胸水の貯留は、直接、肺の換気スペースを減少させ、腹水の貯留は、量が多くなれば、横隔膜を挙上し、これも、換気スペースの減少をもたらし、低換気障害となる。低換気障害は、酸素化の低下、二酸化炭素の貯留を起こし、アシドーシスとなり、肺血管抵抗を上昇させ、さらなる Fontan 循環の悪化を招く。通常、Fontan 手術時には、両側胸腔ドレーンを挿入しておくのが一般的な方法と思われる。腹水も呼吸障害を来しうるなら、ドレナージが必要である。低濃度のカテコラミン使用は有効と思われる。過度の使用は、頻脈や不整脈の惹起や血管抵抗の増大をもたらし、低心拍出量症候群になりやすく、Fontan 循環が不安定となる。適度の利尿剤の使用は、よく行われる治療であるが、過度の使用は、血管内循環量を減少させ、さらなる低心拍出量症候群 (low output syndrome, LOS) をもたらす可能性があるので注意が必要である。特に、CVP が高く、LOS を伴っている症例ではさらなる注意が必要で、急性肝障害、場合によっては、shock liver を引き起こし、予後不良となりうる。SIRS や高い CVP のため、血管内容量が減少しやすく、hypovolemic 状態となりやすいことと、LOS による末梢血管の収縮により、末梢循環不全となり、うつ熱を起こしやすく、頻脈に

なりやすい。Fontan 手術後の頻脈は、拡張能の低下している心室が、十分血液を受けることが難しくなり、更なる LOS をもたらす。そのため、体温管理は重要である。末梢は暖め、中枢を冷却する必要がある。水分管理の要点は、最小限の水分量の投与で、最も有効な心拍出量を維持することが大事である。施設によつては、Fontan 体位 (Fowler 体位+下肢挙上) を推奨しているところもある。

3) 鎮静管理

早期に自発呼吸に移行させ、早い抜管を目指したほうが有利といわれている。その一方で、安定した低い肺血管抵抗を得るために、適度な鎮静は有効である。ICU での鎮静は、ミダゾラム、プレセデックスを使用することが多い。状況により、トリクロホスナトリウムの注腸も呼吸抑制は少なく有効である。デクスマメトミジンは、中枢性 α 2 アドレナリン受容体を介して、大脳皮質等の上位中枢の興奮・覚醒レベル上昇を抑制することにより鎮静作用を発現する鎮静薬である。最近、小児での使用が認められた。ただし、成人に用いるような初期投与は行わないことと記載されている。呼吸抑制が少なく、また、洞結節に働き、脈拍数を安定させる作用があるため、Fontan 手術後の使用は、有効と考えられ、それを支持する報告もある⁵⁾。

4) 呼吸管理

安定した低い肺血管抵抗を得るために、呼吸管理は大事である。無気肺は、換気血流比不均等のため、酸素化の低下をもたらし、肺血管抵抗を増大する。アシドーシスや低酸素も、肺血管抵抗を増大するので、Fontan 循環にとつては不利になる。十分な酸素を急性期は投与し、二酸化炭素の排出を良好にすることが望ましい。一酸化窒素吸入療法も人工呼吸器管理中は有効である。抜管後も用いている施設もあるが、濃度が安定しない、大気中に硝酸化合物が排出される可能性があることに留意すべきである。一酸化窒素はもともと生体で生成される半減期の短い物質である。一般には、血管内皮細胞で生成され、血管平滑筋の cGMP を介して平滑筋を弛緩させる作用がある。一酸化窒素吸入療法は、直接、肺胞に一酸化窒素を人為的に送り込み、その周辺の肺血管を拡張させる治療であり、全身血管への悪影響が少なく、体血圧の低下などが起こりにくいための特徴である。一酸化窒素吸入療法の効果は、濃度依存性ではない印象があり、一酸化窒素療法の離脱時には、注意が必要である。5 ppm までは、速やかに濃度を下げていくことができるが、そこから、中止までの間に肺動脈圧が上ることがある。Fontan 手術後は、速やかに自発呼吸を促すことが

望ましい。陽圧呼吸は、肺胞内圧を上昇させ、肺血管抵抗も上昇させる。過度な呼気終末陽圧 (positive end expiratory pressure, PEEP) は避けたほうが望ましい。一方、自発呼吸は、吸気時に胸腔内が陰圧となるため、Fontan 循環には有利となる。最近では、術後、速やかに自発呼吸を促し、抜管を行っている施設が多い。手術室内抜管が行われている施設もある。

5) Fenestration 追加あるいは Take down

通常は、術直後に高い CVP でも、ICU 管理中に徐々に低下していき、安定してくる症例が多いが、なかには、20 mmHg 以上を推移する症例では、速やかに fenestration の作製を行うべきである。タイミングを逃すと、shock liver や、著明な全身浮腫、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 様の肺状態となり、救命が困難となる。我が国では、低酸素血症の代償を甘んじなければならぬ fenestration を敬遠する施設が多かったが、欧米では、積極的に置く施設が多い。最近では、我が国でも Fontan 時に fenestration をおく施設が増加している印象がある。施設によっては、fenestration ではなく、両方向性 Glenn に戻す、ないし、心室—肺動脈シャントや Blalock-Tassig シャントに戻す “Take down” を行う施設もある。

6) 不整脈

術後急性期に頻脈性の不整脈が起こると、二心室修復と比較し、低心拍出量症候群に陥りやすいので、体温上昇に留意する。施設によっては、36 度未満の低体温管理を好んで用いているところもある。鎮静剤のデクスマデトミジンは前述したとおり、徐脈傾向をもたらすので、頻脈管理には有効である。ランジオロールなどのβプロッカーや持続静脈投与も有効である。

2. 回復期管理

1) 水分管理

食事が開始になれば、ラシックス アルダクトンの経口投与を始める。胸水ドレナージの排出量が多い症例は、高い CVP が想定されるので、水分管理はより厳重に管理する。

2) 抗凝固管理

止血が確認できた時点で、ヘパリンの持続注入を開始する。通常 200~400 単位/Kg/日程度で用いられることが多い。経口摂取が可能となれば、ヘパリン持続点滴から抗凝固、抗血小板療法へ速やかに移行することが望ましい。Alsaied らの 1,200 例での報告では、アスピリンないし、ワーファリンを内服しているグループは、いずれも、投薬なしのグループに比し、

明らかに、血栓塞栓症の発症が少ないことが示されている⁶⁾。Fontan 術後の thromboembolism 発症率は、無症状を含めるか、その研究の期間など thromboembolism の定義にもよるが、5~20%の報告がある⁶⁻⁸⁾。前向き研究では、アスピリンないしワーファリンの使用症例でも、2 年で 1 割程度の発症率との報告があり、Fontan 術後の血栓塞栓症予防の新たな手立てが必要と思われている。血小板機能亢進や、プロテイン S 低下、アンチトロンビン III 高値などの凝固系の亢進や線溶系の機能低下が Fontan 術後に報告されているが⁹⁾、凝固・線溶系因子の濃度異常がどの程度血栓塞栓症の発症と関わっているのかは十分には解明されていない。血栓塞栓症による死亡の危険因子として抗凝固、抗血小板療法を受けていないことが報告されているので、何らかの抗凝固、抗血小板療法を行ったほうがよいと考えられる。特に、血栓塞栓症の発症は、術後 1 年以内が最も頻度が高いという報告⁷⁾もあることから、術後早期は、抗凝固・抗血小板療法を含む何らかの血栓塞栓症の予防をしておいたほうがよいと思われる。血栓塞栓症の発症リスクとしては、McCurdle ら⁸⁾によれば、肺動脈の変形、心室中隔欠損のない肺動脈閉鎖、ICU での長期の中心静脈ラインの使用、不安定なプロトロンビン時間としている。その他の報告では、肺動脈絞扼術の既往¹⁰⁾、右左シャントの存在¹¹⁾などがあるが、いまだ一定のリスク要因は定まっていない。Fontan 術後血栓塞栓症の予防としてアスピリンないしワーファリンが用いられることが多いが、現時点では、どちらの薬剤が優位かは明らかになっていない。より厳密に行うのであれば、両剤投与を推奨している施設もある。ただし、ワーファリンを使用する場合、小児症例では、コンプライアンスの問題で、ワーファリンのコントロールが難しく、さらに、年少症例では、経験的により增量が必要とされることが多いので注意が必要である。2018 年より、国内でリバーオキサバンのフォンタン術後の患児に対する臨床試験が行われ始めており、結果が期待される。

肝機能異常を伴ったり、血小板減少を伴う成人症例や Failing Fontan に対する TCPC Conversion の術後の抗凝固、抗血小板療法には注意を要する。TCPC Conversion の自験例で術直後は一度止血が完了したにもかかわらず、2~3 週間後に遠隔期再出血を来し、血腫除去を必要とした症例を数例経験している。

3) 肺高血圧管理

術後回復期には、低い肺血管抵抗を維持するために、十分な酸素投与を行うことは合目的と思われる。

施設によっては、退院後も、全例、在宅酸素を用いているところもあるが、明らかな evidence は今のところはなく、その煩雑さや火の取り扱い不注意による事故もありうるので、行う場合は、注意を要する。

肺血管抵抗を下げるために、Fontan 術後に経口薬を用いた報告はいくつかある。

① ACE 阻害剤

Fontan 術後の急性期での使用の報告では、明らかに利益効果を認めた報告は少ない。運動能力の改善も得られた報告もない。安静時から、最大運動時的心拍出量の増加は、エラナプリル群で少なかったという報告すらある¹²⁾。

② PDE5 阻害剤

大規模の研究はないが、シルデナフィルの投与で Fontan 循環に良い影響を与えるという報告がある^{2,13)}。6 分間歩行の延長、肺血管抵抗の低下、肺血流の増加、肺動脈圧の低下、心拍出量の増加、心拍数には影響を与えないなどの結果が示されている。

③ エンドセリン受容体拮抗薬

大規模研究は今のところないが、いくつかのボセンタンのランダム化比較試験がある。12 歳以上の Fontan 術後の患者に対しては、14 週のボセンタン投与が、運動能力、運動時間の改善、NYHA 機能分類の改善をもたらしたという論文が報告されている¹⁴⁾。他にも NYHA 機能分類の改善や 6 分間歩行の改善など、有効性を示している論文が多い¹⁵⁾。一方で、6 週間のボセンタン投与は、成人 Fontan 術後患者では、最大酸素摂取量、NT-proBNP、日常生活習慣における改善は認めなかったという報告もある¹⁶⁾。一方、アンブリセンタンが最大酸素摂取量を改善したという報告がある¹⁷⁾。現時点では、PDE5 阻害剤やエンドセリン受容体拮抗薬は、術後 Fontan 循環が不安定な症例には投与する価値があると考えられる。

④ カルベジロール

心不全に対するカルベジロールの使用に関する報告は、18 例の後方視的報告があり、心胸郭比の改善、体心室の駆出率の改善を有意に認めたとある⁴⁾。

4) ドレーン管理

排出液の性状を観察する。通常であれば、数日で、淡い血清から黄色透明になっていく。Fontan 循環が安定した症例は、排液量が少ない。Fenestraion も総排液量の減少を促すとされている。ドレーン抜去の目安は、2~4 mL/Kg/日以下になれば、抜去可能と考える。通常は、心嚢、胸骨下を最初に抜去し、肝臓側の胸腔ドレーンを最後に抜去することが多い。胸水の多い症例では、脂肪制限食も行われているが、明らかな

evidence はない。ドレーン排液が白濁している場合は、感染ないし、乳び胸を疑う。Fontan 術後は、中心静脈圧が上昇するため、他の先天性心疾患の術後に比べ、高率に乳び胸が発症しやすい。胸水中の中性脂肪が 110 mg/dL 以上で、かつ、総コレステロール（胸水）/総コレステロール（血清）<1 であれば乳びと診断する。50~110 mg/dL であっても、胸水中のカイロミクロロンを証明されれば、乳糜胸水と診断される。小児の乳び胸の診断として、1.1 mmol/L 以上（およそ、100~110 mg/dL）の中性脂肪を含み、細胞数が 1,000 個/L 以上で、リンパ球が 80% 以上であることを診断基準として用いている報告もある¹⁸⁾。治療は、絶食、完全静脈栄養が基本となる。サンドスタチン（オクトレオチド）の投与も行われていることが多い¹⁹⁾。ソマトスタチンは、消化ホルモンの分泌抑制、胃酸、胰液、胆汁の外分泌抑制、栄養素の吸収抑制、消化管運動の抑制、胸管リンパ量の減少などの作用を持つペプチドである。ソマトスタチン類似ペプチドであるサンドスタチンの前向き試験などの報告はまだないようであるが、症例報告では良好な結果を示している論文が多い。乳び排液が 20~30 mL/Kg/日持続するなら、外科的処置も考慮すべきである。大量のリンパ排出は、栄養状態の悪化を招き、また、末梢血液内のリンパ球を減少させ、容易に感染症を惹起する可能性があるからである。胸膜瘻着を施行する施設もある。注入する薬剤としてピシバニール（±ミノマイシン）が報告されているが、この治療が有効でない時のリンパ管結紮などの早期の手術介入の可能性や、遠隔期のさまざまな再手術の可能性が残る疾患群多いため、瘻着部位での体肺側副血行路の著明な発達の可能性や瘻着自体が強固となり、筆者は、行わない方針としている。

5) 横隔神経麻痺

手術中、横隔神経を損傷しないよう最大限の努力を払うことが一番だが、実際、術後に横隔神経麻痺を発症することはありうる。Fontan 術後に横隔神経麻痺を発症すると、入院日数の増加、胸腔ドレーン留置期間の延長、腹水貯留の増加、再手術の頻度が高くなるなどの、morbidity が増加するという報告がある²⁰⁾。横隔神経麻痺に対して外科的に縫縮術（plication）が行われる。その適応としては、人工呼吸器からの離脱困難、呼吸不全等とされている²¹⁾。Plication によるこれらの症状が改善するという報告のある一方で、plication されても、患側肺の肺血流や肝血流パターンが低下したままという報告もある²²⁾。また、明らかな神経離断などの解剖学的損傷がなければ数か月か

ら1年以内に自然回復することもよく経験する。

おわりに

Fontan循環は、非生理的環境下で循環が維持される。安定したFontan循環を保つには、いかに肺血管抵抗を低く抑えるかにかかっていると言える。これは、周術期管理でも同じと考える。Fontan術後の周術期管理を良好に行うには、この特殊なFontan循環を十分理解し、周術期に起こりうる多くの諸問題に対処していかなければならない。

利益相反

本論文に関し、開示すべき利益相反(COI)はない。

引用文献

- 1) Lee KJ, Yoo SJ, Holtby H, et al: Acute effects of the ACE inhibitor enalaprilat on the pulmonary, cerebral and systemic blood flow and resistance after the bidirectional cavopulmonary connection. *Heart* 2011; **97**: 1343–1348
- 2) Mori H, Park IS, Yamagishi H, et al: Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *Int J Cardiol* 2016; **221**: 122–127
- 3) Votava-Smith JK, Perens GS, Alejos JC: Bosentan for increased pulmonary vascular resistance in a patient with single ventricle physiology and a bidirectional Glenn shunt. *Pediatr Cardiol* 2007; **28**: 314–316
- 4) Ishibashi N, Park IS, Waragai T, et al: Effect of carvedilol on heart failure in patients with a functionally univentricular heart. *Circ J* 2011; **75**: 1394–1399
- 5) Tokuhira N, Atagi K, Shimaoka H, et al: Dexmedetomidine sedation for pediatric post-Fontan procedure patients. *Pediatr Crit Care Med* 2009; **10**: 207–212
- 6) Alsaidi T, Alsidawi S, Allen CC, et al: Strategies for thromboprophylaxis in Fontan circulation: A meta analysis. *Heart* 2015; **101**: 1731–1737
- 7) Rosenthal DN, Friedman AH, Kleinman CS, et al: Thromboembolic complications after Fontan operations. *Circulation* 1995; **92** Suppl: 287–293
- 8) McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, et al: Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: A secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 346–353
- 9) Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarska O, et al: Abnormalities in blood coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in adult patients after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **147**: 1284–1290
- 10) Chun DS, Schamberger MS, Flaspohler T, et al: Incidence, outcome, and risk factors for stroke after the Fontan procedure. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 117–119
- 11) du Plessis AJ, Chang AC, Wessel DL, et al: Cerebrovascular accidents following the Fontan operation. *Pediatr Neurol* 1995; **12**: 230–236
- 12) Kouatli AA, Garcia JA, Zellers TM, et al: Enalapril does not enhance exercise capacity in patients after Fontan procedure. *Circulation* 1997; **96**: 1507–1512
- 13) Tunks RD, Barker PC, Benjamin DK Jr, et al: Sildenafil exposure and hemodynamic effect after Fontan surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2014; **15**: 28–34
- 14) Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al: Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: The TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation* 2014; **130**: 2021–2030
- 15) Bowater SE, Weaver RA, Thorne SA, et al: The safety and effects of bosentan in patients with a Fontan circulation. *Congenit Heart Dis* 2012; **7**: 243–249
- 16) Schuuring MJ, Vis JC, van Dijk AP, et al: Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: A randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2013; **15**: 690–698
- 17) Cedars AM, Saef J, Peterson LR, et al: Effect of ambrisentan on exercise capacity in adult patients after the fontan procedure. *Am J Cardiol* 2016; **117**: 1524–1532
- 18) Chan SY, Lau W, Wong WH, et al: Chylothorax in children after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 1650–1656
- 19) Chan EH, Russell JL, Williams WG, et al: Postoperative chylothorax after cardiothoracic surgery in children. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 1864–1870
- 20) Amin Z, McElhinney DB, Strawn JK, et al: Hemidiaphragmatic paralysis increases postoperative morbidity after a modified Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **122**: 856–862
- 21) Joho-Arreola AL, Bauersfeld U, Stauffer UG, et al: Incidence and treatment of diaphragmatic paralysis after cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27**: 53–57
- 22) Hsia TY, Khambadkone S, Bradley SM, et al: Subdiaphragmatic venous hemodynamics in patients with biventricular and Fontan circulation after diaphragm plication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **134**: 1397–1405