

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN  
CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**



***TEZĂ DE DOCTORAT***

***REZUMAT***

***STUDIUL MODIFICĂRILOR  
CARDIOFIZIOLOGICE LA PACIENȚII CU  
CIROZĂ HEPATICĂ NONALCOOLICĂ***

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:  
Prof. univ. dr. Maria IANCĂU**

**STUDENT DOCTORAND:  
Corina ȘTEFAN (LUNGU)**

**CRAIOVA  
2013**

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b> .....	3
<b>PARTEA I-a</b> <b>STADIUL CUNOAȘTERII</b> .....	5
<b>PARTEA a II-a</b> <b>CONTRIBUȚII PROPRII</b> .....	5
<b>SCOPUL STUDIULUI. OBIECTIVELE STABILITE</b> .....	5
<b>LOTUL STUDIAT ȘI METODA DE LUCRU</b> .....	6
<b>REZULTATE</b> .....	6
<b>DISCUȚII</b> .....	10
<b>CONCLUZII</b> .....	12
<b>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ</b> .....	14

*Cuvinte cheie: ciroză hepatică nonalcoolică, cardiomiopatie cirotică, alungirea intervalului QT, beta-blocante*

## INTRODUCERE

Ciroza hepatică este o afecțiune ireversibilă și difuză a ficatului, caracterizată prin alterarea progresivă a funcțiilor acestuia, inclusiv a circulației sângelui, inițial în ficat, apoi și în alte organe, reprezentând o problemă majoră de sănătate, atât prin pondere cât și prin complicații.

Ciroza hepatică este răspândită pe tot globul, iar în ultimele decenii se constată o tendință de creștere a frecvenței, deși factorii favorizanți diferă de la o țară la alta. Literatura de specialitate sugerează faptul că aproximativ 0,1% din populația europeană este afectată de ciroză, ceea ce corespunde la 14-26 cazuri noi la 100 de locuitori/an, sau o cifră estimată la 170000 decese/an (Zatonski et al., 2010). Cunoașterea prevalenței este esențială pentru a înțelege importanța afecțiunilor hepatice în morbiditatea generală. Pentru zona geografică a județului Dolj, datele statistice indică o prevalență a cirozei, cu valori în creștere în ultimii cinci ani, de la 2112 cazuri în anul 2008 la 2438 cazuri în 2012 și 3645 îmbolnăviri prin ciroză hepatică în anul 2013.

Ca o consecință a disfuncției hepatice, în evoluția cirozei hepatice apar manifestări și la nivelul altor organe sau aparate. Cele mai importante vizează aparatul cardiovascular, care ridică probleme atât de diagnostic cât și de tratament pentru medicul practician. Lucrarea de față constituie un răspuns la necesitatea observată prin studierea literaturii de specialitate în ceea ce privește anomaliile cardio-vasculare care, în cursul cirozei, sunt grupate sub denumirea de sindrom circulator hiperdinamic (Moller et al., 2009), cardiomiopatie cirotică (Seirafi, 2009) sau hipertonie simpatică.

Ținând cont de faptul că definirea și mecanismele de producere a modificărilor cardiovasculare din cursul cirozei sunt insuficient clarificate, aspect care dă naștere, de altfel, la numeroase discuții, **scopul studiului nostru** a fost de a identifica modificările cardiofiziologice din ciroza hepatică nonalcoolică și de a evalua anumite aspecte clinice și paraclinice, cu rol semnificativ în influențarea acestor modificări. În acest sens, ne-am propus îndeplinirea mai multor **obiective**, printre care identificarea alungirii intervalului QT la pacienții cu ciroză hepatică non alcoolică, evidențierea tulburărilor de ritm la bolnavii cirolici și asocierea lor cu alungirea intervalului QT, evaluarea influenței propranololului asupra duratei intervalului QT la acești pacienți, aflați în diverse grade de severitate, aprecierea

influenței propranololului asupra parametrilor cardiaci evidențiați ecocardiografic, la un grup de pacienți cirofici nonalcoolici.

**Importanța practică a cercetării** s-a impus ca urmare a necesității monitorizării funcției cardiace la cirofici nonalcoolici, în contextul în care, ciroza hepatică, antrenează modificări ale structurii și funcțiilor cardiovasculare, cu evoluție în general latentă, infraclinică, dificil de recunoscut clinic în stadii de eficiență terapeutică maximă.

Dintre **aspectele cu caracter de originalitate**, corelarea modificărilor cardiofiziologice din ciroza hepatică non alcoolică cu mai mulți parametri (etiologia cirozei, stadiul evolutiv, severitatea bolii) a permis stabilirea măsurii în care cunoașterea aprofundată a modificărilor funcției cardiace la cirofici poate contribui la un prognostic mai bun, prin luarea deciziilor terapeutice adecvate.

Rezultatele studiului nostru, prin **complexitatea aspectelor evidențiate**, cu implicații terapeutice și prognostice, sunt utile pentru medicul practician și indică necesitatea unei monitorizări mai stricte a pacientului cirofic.

Teza include șase capitole, conținând 146 de pagini, 54 tabele, 48 figuri și un număr de 141 referințe bibliografice, și este structurată în două părți, astfel: o parte teoretică, alcătuită din două capitole, și o a doua parte de contribuții originale, alcătuită din patru capitole, în care sunt prezentate rezultatele cercetărilor personale.

Rezultate parțiale ale studiului efectuat pe parcursul celor patru ani au fost prezentate în cadrul reuniunilor și manifestărilor științifice din domeniul cercetat și diseminate prin publicarea unui număr de trei articole în reviste de specialitate relevante, indexate în baze de date internaționale, și prin prezentarea unui număr de șase comunicări în cadrul conferințelor naționale cu participare internațională.

Pentru sprijinul acordat în realizarea acestei teze, doresc să mulțumesc colectivului Clinicii III Medicală a Spitalului Clinic Municipal „Filantropia” Craiova, care mi-a permis studierea clinică și paraclinică a bolnavilor internați.

Pentru îndrumarea de înaltă competență și sugestiile pe care le-am primit pe parcursul întregii perioade de elaborare a lucrării, pentru încrederea acordată și generozitatea de a-mi împărtăși din vasta sa experiență științifică și profesională, precum și pentru modelul uman și profesional pe care îl reprezintă, aduc mulțumirile și sentimentele mele de prețuire, doamnei profesor universitar doctor Maria Iancău, conducătorul științific al prezentei teze de doctorat.

## **PARTEA I. STADIUL CUNOAȘTERII**

### **CAPITOLUL 1. Modificări cardiovasculare în ciroza hepatică**

În acest capitol se prezintă date sintetice despre ciroza hepatică și modificările cardiovasculare specifice cirozei, care apar în stadiile avansate. *Ciroza hepatică induce modificări cardiovasculare, care includ sindromul circulator hiperdinamic și cardiomiopatia cirotică (Lupu, 2010).*

Modificările cardio-vasculare sunt cu atât mai pregnante cu cât ciroza hepatică este mai avansată, asociind creșterii debitului cardiac scăderea rezistenței vasculare periferice și a presiunii arteriale (Liu et al., 2006). La pacienții cirofici, inima prezintă modificări atât structurale cât și funcționale. Aceste modificări clinice și paraclinice sunt integrate în noțiunea de cardiomiopatie cirotică (Wong F, 2009). Este un concept relativ nou, mult timp mai puțin relevat în contextul clinic, diferit de o cardiomiopatie alcoolică și care constituie un element determinant în morbiditatea și mortalitatea ciroficilor (Mooler et al., 2002).

### **CAPITOLUL 2. Beta-blocantele în ciroza hepatică**

Capitolul expune conceptele moderne privind tratamentul cu beta-blocante, care au devenit, în ultimii ani, una dintre terapiile preventive cele mai eficiente împotriva sângerării variceale, cu efecte benefice și asupra disfuncțiilor cardio-vasculare la pacienții cu ciroză hepatică. Variabilitatea ritmului cardiac, urmare a influenței sistemului nervos vegetativ asupra activității cardio-vasculare în ciroza hepatică, a fost frecvent studiată (Nishiyama, 2010), aceasta putând prevedea apariția disfuncțiilor cardiace, asociate unui prognostic rezervat la pacienții cu ciroză hepatică avansată (Ates et al., 2006).

## **PARTEA II-a. CONTRIBUȚII PROPRII**

### **SCOPUL STUDIULUI. OBIECTIVELE STABILITE**

**Scopul** acestui studiu, **motivată** de faptul că *disfuncția cardiacă din ciroza hepatică rămâne de cele mai multe ori ignorată, este acela de a stabili, prin urmărirea modificărilor cardiofiziologice la pacienții cirofici nonalcoolici, dacă echilibrarea terapeutică, atât a cirozei cât și a cardiomiopatiei poate determina ameliorarea acestora.*

**Obiectivele stabilite** sunt: identificarea alungirii intervalului QT la pacienții cu ciroză hepatică non alcoolică, evidențierea tulburărilor de ritm la bolnavii cirofici și asocierea lor cu alungirea intervalului QT, evaluarea influenței propranololului asupra duratei intervalului QT la acești pacienți, aflați în diverse grade de severitate, analiza relației alungirii intervalului QT cu progresia cirozei și întreruperea tratamentului cu propranolol, aprecierea influenței propranololului asupra parametrilor cardiaci evidențiați ecocardiografic, la un grup de pacienți cirofici nonalcoolici.

### ***LOTUL STUDIAT. METODA DE LUCRU***

În studiu a fost inclus un lot, semnificativ statistic, inițial cuprinzând 93 de subiecți, în final, din motive obiective, rămânând 90, selecționați dintre bolnavii spitalizați, explorați și diagnosticați cu ciroză hepatică non alcoolică, comparat cu un lot martor cu funcția hepatică și cardiacă indemnă.

Includerea în studiu s-a făcut după analiza completă a datelor clinice și paraclinice (anamneză, examen clinic, ecografie abdominală, electrocardiografie, examen radiologic, endoscopie digestivă superioară, examene de laborator), care au confirmat diagnosticul de ciroză hepatică.

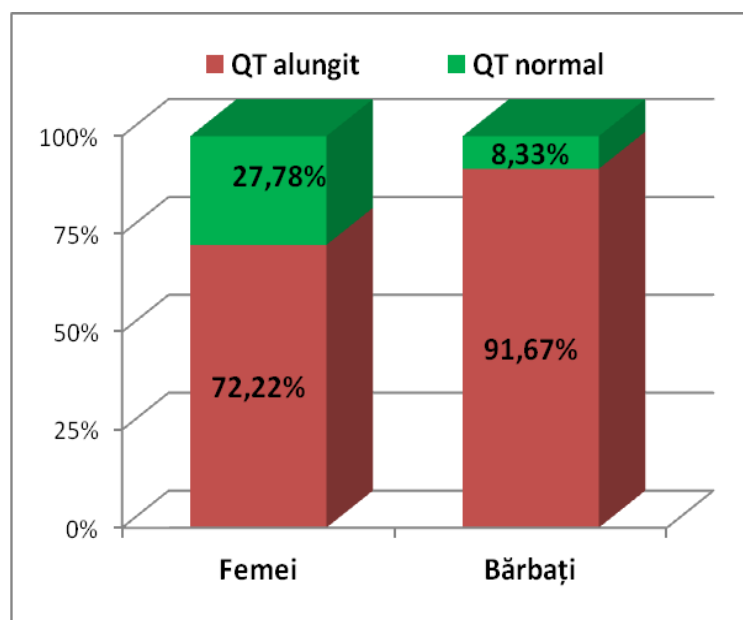
Criterii de axcludere din studiu: afecțiuni hepatice de altă etiologie decât virală, boli cronice pulmonare, insuficiență cardiacă, cardiomiopatia ischemică și non ischemică, valvulopatii, defecte septale cardiace, tulburări de conducere a stimulilor intracardiaci și de ritm cardiac, hipertensiune arterială, boli tiroidiene, diabet zaharat, pacienți care folosesc blocante ale canalelor de calciu.

### ***REZULTATE***

Rezultatele constau în evidențierea, în evoluția cirozei hepatice nonalcoolice, a ponderii unor modificări cardiofiziologice, în special alungirea intervalului QT la pacienți cirofici din județul Dolj. În funcție de etiologie, nu s-a identificat o diferență semnificativă între durata medie a intervalului QT, măsurat la pacienții cirofici cu etiologie virală B, respectiv C. La bărbați este mai frecventă alungirea intervalului QT, într-un procent semnificativ mai mare, însă durata intervalului QT este mai mare la femei.

**Tabelul 1. Distribuția lotului studiat în funcție de sex și durata intervalului QT**

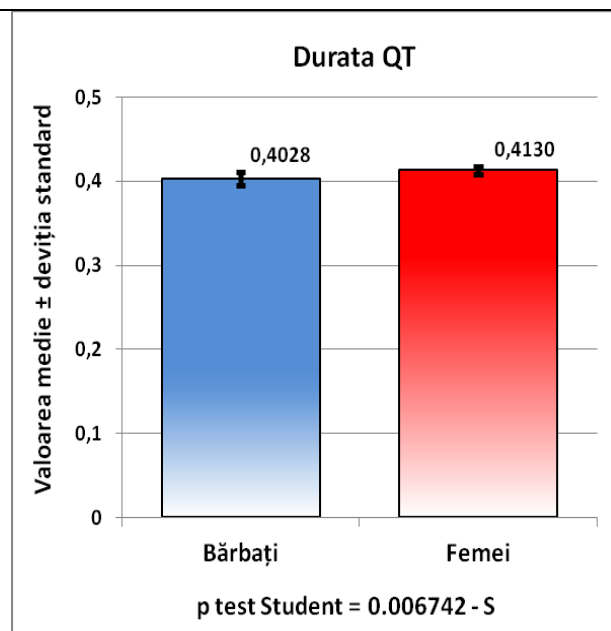
	QT alungit		QT normal		Total	
	Număr Pacienți	%	Număr pacienți	%	Număr pacienți	%
<b>Femei</b>	13	72.22	5	27.78	18	100.00
<b>Bărbați</b>	66	91.67	6	8.33	72	100.00



**Figura1. Distribuția lotului studiat în funcție de sex și durata intervalului QT**

<i>Durata QT</i>	<i>Bărbați</i>	<i>Femei</i>
<i>Nr. pacienți</i>	24	6
<i>Media(secunde)</i>	0.4028	0.4130
<i>Deviația standard</i>	0.0082	0.0045
<i>C.V. (%)</i>	2.03%	1.08%
<i>p test Student</i>	0.006742 Diferență semnificativă	

**Tabelul 2. Valoarea medie a duratei intervalului QT(secunde) la lotul martor**

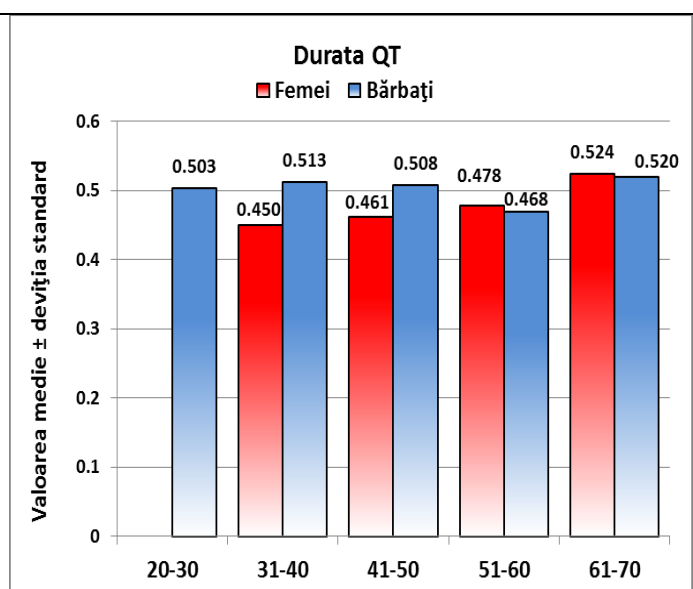


**Figura 2. Valoarea medie a duratei intervalului QT (secunde) în funcție de sex, la lotul martor**

S-au constatat diferențe înalt semnificative pentru intervalul de vârstă 31-50 de ani, și o diferență înalt semnificativă între cele trei clase de severitate, pacienții încadrați în clasa de severitate C, având cea mai pronunțată alungire a intervalului QT.

<i>Decada de vârstă</i>	<i>Durata intervalului QT (secunde)</i>	
	<i>Femei</i>	<i>Bărbați</i>
<b>20-30</b>	-	0.5033
<b>31-40</b>	0.4500	0.5125
<b>41-50</b>	0.4614	0.5080
<b>51-60</b>	0.4780	0.4683
<b>61-70</b>	0.5243	0.5200

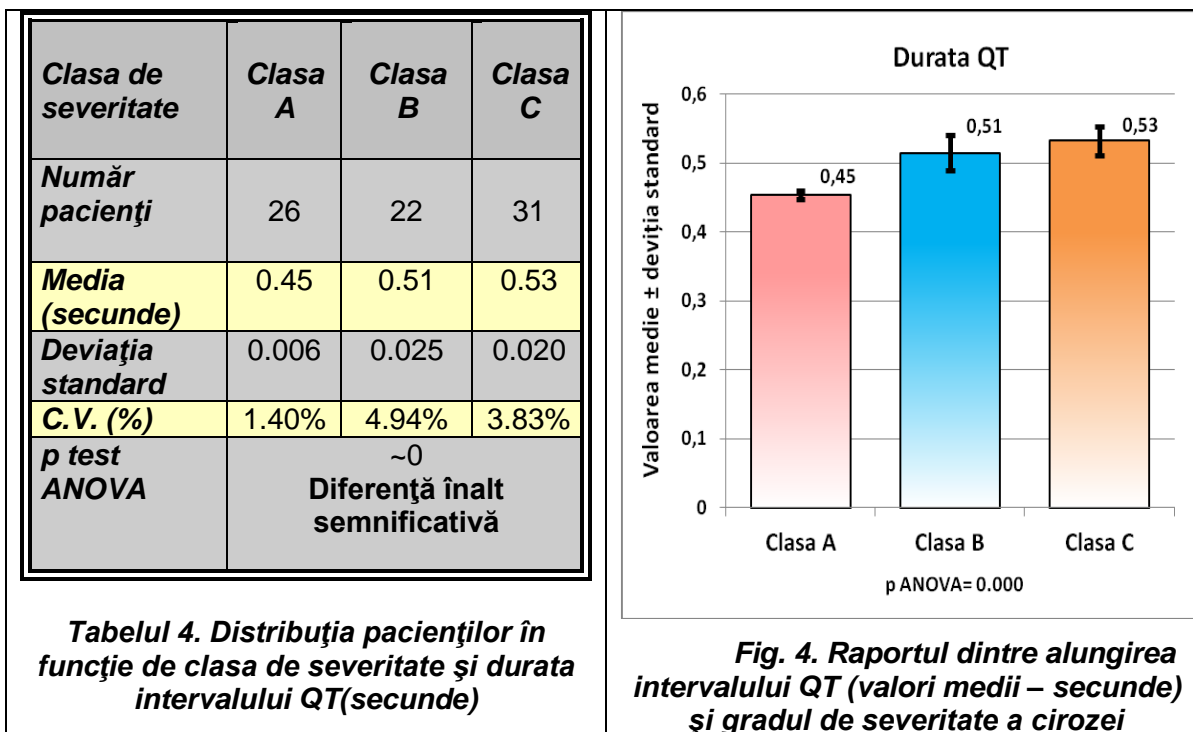
**Tabelul 3. Durata intervalului QT(secunde) la cazuri reprezentative din lotul studiat în funcție de decada de vârstă**



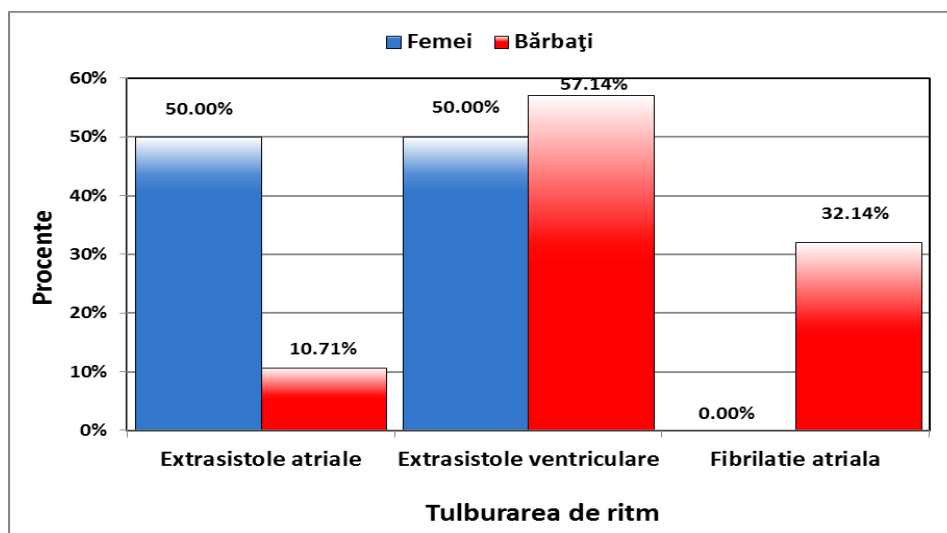
**Figura 3. Durata intervalului QT(secunde) la cazuri reprezentative din lotul studiat în funcție de decada de vârstă**



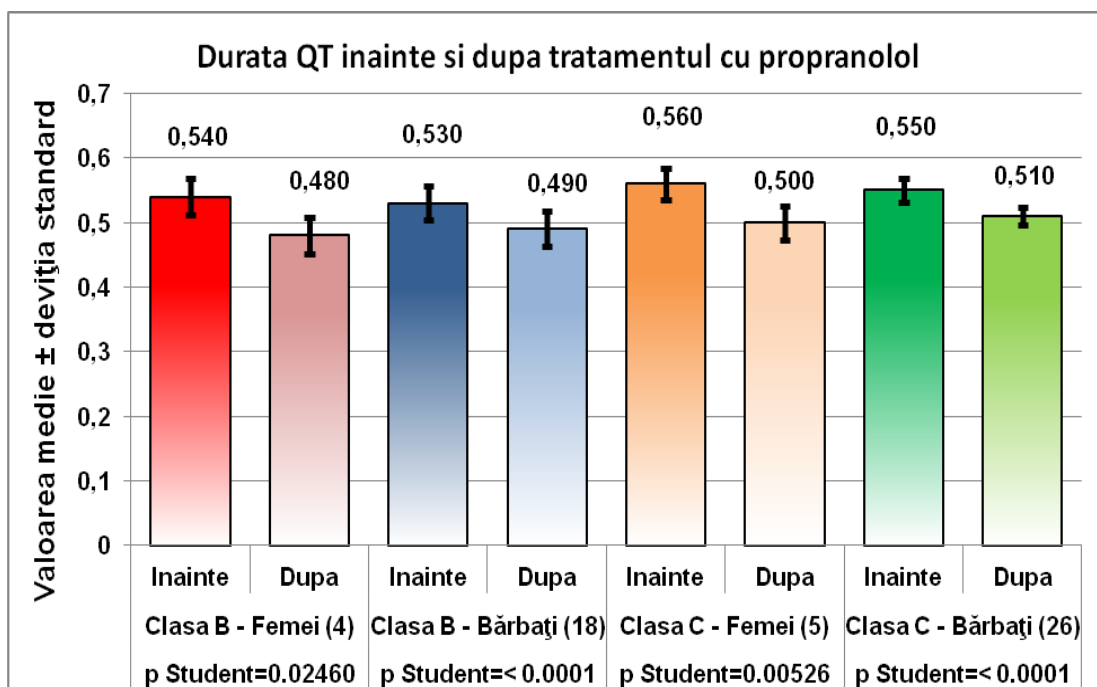
Comparând mediile intervalelor QT între cele 3 clase de severitate ale cirozelor, conform clasificării Child-Pugh, valorile cele mai mici au fost găsite la pacienții încadrați în clasa A de severitate, pacienții din clasa B au avut valori intermediare, iar pacienții din clasa C au avut cea mai pronunțată alungire a intervalului QT.



Rezultatele studiului subliniază faptul că există o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește tipul tulburărilor de ritm ce apar la bărbații și femeile cu ciroză și intervalul QT prelungit.



Studiul influenței propranololului, la pacienții cirofici cu interval QT alungit, a identificat scăderi semnificative și înalt semnificative ale duratei intervalului QT după tratamentul cu propranolol pentru ambele sexe, în cazul ambelor clase de severitate, B și C, ale cirozei. Întreruperea tratamentului cu propranolol, în evoluția cirozei, favorizează instalarea aritmiilor.



**Figura 6. Reprezentarea grafică a duratei (secunde) intervalului QT înainte și după tratamentul cu propranolol în funcție de sex și clasa de severitate**

## **DISCUȚII**

Pacienții cu ciroză hepatică non alcoolică prezintă, în evoluția acesteia, modificări electrocardiofiziologice, în special alungirea intervalului QT, dificil de stabilit, ea fiind variabilă, deoarece cardiomiopatia evoluează mulți ani în stadiul subclinic. Acest aspect explică și valorile diferite ale autorilor, cu referire la alungirea intervalului QT corectat, la pacienții cirofici, de la 25% în clasa B și până la 60% în clasa C de severitate Child-Pugh, mult mai mare decât prevalența de 3-5% în populația generală (Wong, 2009).

În cadrul cirozei de etiologie virală, nu s-a identificat o diferență statistică semnificativă între durata medie a intervalului QT măsurat la pacienții cu etiologie virală B, respectiv C, dar s-a constatat că alungirea QT este mai frecventă la

pacienții cu virusul C, implicat în proporție de 69,62%, în etiologia cirozei, comparativ cu pacienții cu virus B, respectiv 30,32%.

La bărbați este mai frecventă alungirea intervalului QT, într-un procent semnificativ mai mare (91,67% față de 72,22%) însă durata intervalului QT este mai mare la femei, aspect concordant cu datele din literatură care precizează că femeile au intervale QT, în mod normal, mai lungi decât bărbații, în medie cu 3,8% (Karasu et al., 2004).

În raport cu vârsta, s-au constatat diferențe înalt semnificative pentru intervalele de vârstă 31- 40 de ani, respectiv 41- 50 de ani.

Apreciind durata medie a intervalului QT în raport cu severitatea cirozei, s-a identificat o diferență înalt semnificativă între cele trei clase de severitate, pacienții încadrați în clasa de severitate C având cea mai pronunțată alungire a intervalului QT.

În raport cu gravitatea hipertensiunii portale, modificarea duratei intervalului QT este legată mai mult de disfuncția hepatică decât de gradul de severitate a hipertensiunii portale.

Calculul și corelarea intervalului QT cu frecvența cardiacă, la pacienții cu ciroză hepatică și la pacienții din lotul de control, au arătat că media frecvenței cardiace și a intervalului QT a fost semnificativ mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu non cirofici.

Există o diferență semnificativă din punct de vedere statistic (valoare  $p=0,044$ ) în ceea ce privește tulburările de ritm ce apar la cirofici nonalcoolici, acestea fiind mai frecvente la cei cu intervalul QT alungit față de totalul ciroficilor cu tulburări de ritm.

Studiul influenței propranololului, la pacienții cirofici nonalcoolici, a identificat scăderi semnificative și înalt semnificative ale duratei intervalului QT după tratamentul cu propranolol pentru ambele sexe, în cazul ambelor clase de severitate, B și C ale cirozei (la femei valoare  $p =0,02460$  pentru clasa B și  $p=0,00526$  pentru clasa C, la bărbați  $p<0,0001$  pentru clasa B și clasa C). Comparând mediile fracțiilor de ejeție între cele două subploturi studiate și lotul martor, prin examenul ecocardiografic, a fost identificată o diferență semnificativă ( $p=0.002$ ).

Aspectul relevant al studiului întreprins, pentru posibilitatea de a putea fi folosit în identificarea pacienților cu risc, este decelarea precoce a modificărilor electrice cardiace, în mod deosebit alungirea intervalului QT, la pacienții cu ciroză

hepatică nonalcoolică, pentru a lua decizii terapeutice de echilibrare atât a disfuncțiilor hepatice cât și a funcțiilor cardiace, îmbunătățindu-se astfel prognosticul.

## **CONCLUZII**

În urma studiului pe un lot de 90 de pacienți cu ciroză hepatică non alcoolică, provenind atât din mediul rural cât și urban, au rezultat următoarele concluzii:

1. Pacienții cu ciroză hepatică nonalcoolică prezintă, în evoluția acesteia, modificări electrocardiofiziologice, în special alungirea intervalului QT ( $>0,45$  secunde), media duratelor intervalului QT fiind mai mare decât media pentru subiecții martor ( $0.4079 \pm 0.0103$  secunde).

2. În cadrul ciroticilor de etiologie virală, nu s-a identificat o diferență semnificativă între durata medie a intervalului QT măsurat la pacienții cu etiologie virală B, respectiv C, „p” rezultat în urma testului t al lui Student fiind  $p=0,938 > 0,05$ , iar valoarea „p” obținută prin testul Fisher exact fiind mai mare decât pragul maxim admis de 0,05 ( $p=0,376$ ).

3. În raport cu sexul, la bărbați este mai frecventă alungirea intervalului QT, într-un procent semnificativ mai mare ( $p$  Fisher exact =  $0,032 < 0,05$ ), însă durata intervalului QT este mai mare la femei, valoarea rezultată în urma testului t al lui Student fiind  $p=0,0406$ .

4. În raport cu vârsta, am constatat diferențe înalt semnificative pentru intervalele de vârstă 31- 40 de ani, respectiv 41- 50 de ani ( $p$  Student  $< 0,001$ ). Vârsta înaintată, prin dificultățile de apărare și de refacere, este mult mai expusă la instalarea modificărilor electrocardiofiziologice.

5. Apreciind durata medie a intervalului QT în raport cu severitatea cirozei, am identificat o diferență înalt semnificativă ( $< 0,001$ ) între cele trei clase de severitate, pacienții încadrați în clasa de severitate C având cea mai pronunțată alungire a intervalului QT, ca o consecință a disfuncționalității accentuate hepatice care favorizează instalarea modificărilor cardiovasculare.

6. În raport cu gravitatea hipertensiunii portale, durata intervalului QT este alungită la peste 52 % dintre pacienții cu ciroză hepatică, modificarea duratei

intervalului QT fiind legată mai mult de disfuncția hepatică decât de gradul de severitate a hipertensiunii portale.

7. Calculul și corelarea intervalului QT cu frecvența cardiacă, la pacienții cu ciroză hepatică și la pacienții din lotul de control, au arătat că media frecvenței cardiace și a duratei intervalului QT a fost semnificativ mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu non ciroții (valoarea medie a frecvenței cardiace la ciroții tratați cu propranolol a fost de 75,67 bătăi/min, în comparație cu 67 bătăi/minut la pacienții lotului martor).

8. Tulburările de ritm cardiac au fost prezente în proporție de 85%, cele mai frecvente fiind extrasistolele ventriculare, urmate de fibrilația atrială, în concordanță cu alungirea intervalului QT și severitatea bolii hepatice.

În cadrul lotului studiat există o diferență semnificativă din punct de vedere statistic (valoare  $p=0,044$ ), în ceea ce privește tipul tulburărilor de ritm ce apar la bărbații și femeile cu ciroză.

9. Studiul influenței propranololului, la pacienții ciroici cu interval QT alungit, a identificat scăderi semnificative și înalt semnificative ale duratei intervalului QT după tratamentul cu propranolol pentru ambele sexe, în cazul ambelor clase de severitate, B și C ale cirozei. Întreruperea tratamentului cu propranolol, în evoluția cirozei, favorizează instalarea aritmiilor.

Tratamentul cu propranolol, la pacienții ciroici cu manifestări cardiovasculare, are o semnificație care poate fi socotită dublă, deoarece, pe de o parte, previne hemoragia prin ruptura variceală, iar pe de altă parte previne instalarea tulburărilor de ritm care pot avea consecințe fatale.

10. Prin compararea mediei fracțiilor de ejeție între cele două subploturi studiate și lotul martor, am identificat o diferență semnificativă ( $p=0.002$ ).

11. S-a remarcat, de asemenea, o creștere a diametrului diastolic al ventriculului stâng la cele două subploturi de ciroici, comparativ cu lotul martor, diferența fiind mai mare între pacienții lotului martor (47,13 mm) și pacienții subplotului B (52,69 mm), ciroici tratați cu propranolol.

Astfel, susținem că *utilizarea propranololului este importantă în ameliorarea simptomelor și a parametrilor ecocardiografici la pacienții cu ciroză hepatică nonalcoolică.*

12. Evidențierea semnelor de afectare cardiacă prin decelarea modificărilor ecocardiografice la pacienții cu ciroză hepatică nonalcoolică poate fi folosită pentru stabilirea stadiului cirozei, în asociere cu alte metode specifice de

afectare cardiacă (clinice, electrocardiografice, de laborator), acestea fiind necesare și pentru a dovedi corelația dintre ciroză și disfuncția cardiacă.

13. Decelarea precoce a modificărilor cardiace electrice, în mod deosebit alungirea intervalului QT, la pacienții cu ciroză hepatică are implicații clinice și terapeutice deosebite:

- asocierea tulburărilor electrocardiofiziologice rămâne un factor de pronostic nefavorabil și acestea ar putea fi folosite pentru identificarea pacienților cu risc.
- permite evitarea administrării de medicamente care pot crește durata intervalului QT, prevenindu-se astfel apariția aritmiilor severe.
- se pot lua decizii terapeutice de echilibrare atât a disfuncțiilor hepatice cât și a funcțiilor cardiace, îmbunătățindu-se astfel prognosticul și evitându-se consecințele fatale.

Studiul nostru are un pronunțat caracter original, constituindu-se într-o contribuție la atitudinea terapeutică în cirozele nonalcoolice, aspect mai puțin studiat, și atrage atenția prin importanța urmării modificărilor aparatului cardiovascular de către medicul practician, asupra conduitei terapeutice specifice, menită să amelioreze prognosticul acestei afecțiuni.

## **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

Ates F, Topal E, Kosar F, et al.: The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. Dig Dis Sci 51:1614, 2006.

Diculescu M, Haret R, Stoicescu A., Cardiomiopatia cirotică. Gastro; 2006:3.

Karasu Z, Mindikoglu AL and Van Thiel DH. Cardiovascular problems in cirrhotic patients. The Turkish Journal of Gastroenterology 2004, Volume 15, No 3: 126-132

Liu H, Gaskari SA, Lee SS, et al. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: Pathogenic mechanisms. World J Gastroenterology 2006; 12:837-42.

Lupu DL, Afectarea cardiovasculară la pacienții cirofici, Revista Medicală Romană, 2010, volLVII, nr.1:36-37.

Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy:a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. Heart. 2002; 87 (1): 9-15.

Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):179-90

Nishiyama T: Recent advance in patient monitoring. Korean J Anesthesiol 59:144, 2010

Seirafi M, Spahr L, Cirrhotic cardiomyopathy, Rev. Med. Suisse, 2009: 5(215)

Wong F.; Cirrhotic cardiomyopathy. Hepatol Int. 3. 2009: 294-304.

Zatonski WA, Sulkowski U, Manczuc M, Rehm J, Boffeta P, Lawenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. Eur Addict Res. 2010;16:193-201.