

# اثر پروپرانولول بر QTc طولانی نوار قلب در بیماران مبتلا به سیروز

دکتر احمد شواخی<sup>۱</sup>، سمیه ضیائی<sup>۲</sup>، دکتر محمد حسین صومی<sup>۳</sup>، دکتر محمد میناکاری<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی اصفهان

<sup>۲</sup> پژوهشگر، دانشکده پزشکی اصفهان

<sup>۳</sup> دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## چکیده

### زمینه و هدف

یکی از مهم ترین اختلالاتی که در سیستم قلب و عروق بیماران مبتلا به سیروز مشاهده می شود، طولانی شدن QT نوار قلب است. هدف این مطالعه بررسی اثر داروی پروپرانولول بر طول فاصله QT نوار قلب اصلاح شده با تعداد ضربان قلب (QTc) است.

### روش بررسی

۳۶ بیمار مبتلا به سیروز، شامل ۲۰ مرد و ۱۶ زن (۱/۲۵ = زن / مرد) با متوسط سن ۵۶ ± ۳/۸ و ۴۰ فرد سالم، شامل ۲۵ مرد و ۱۵ زن (۱/۶ = زن / مرد) با متوسط سن ۵۸ ± ۲/۴ قبل و ۹۰ دقیقه بعد از مصرف ۴۰ میلی گرم پروپرانولول از نظر تاثیر دارو بر فاصله QTc نوار قلب، فشار خون و ضربان قلب مورد بررسی قرار گرفتند.

### یافته ها

فاصله QTc نوار قلب طولانی یعنی بیش از  $0.440 \text{ s}^{1/2}$  در ۲۷ بیمار (۷۵٪) سیروتیک دیده شد، در مقابل فقط در دو نفر (۵٪) از گروه کنترل که از نظر سن و جنس همسان بودند، دیده شد ( $P < 0.001$ ).

متوسط فاصله QTc نوار قلب در بیماران سیروتیک  $0.47 \pm 0.024 \text{ s}^{1/2}$  بود که بعد از مصرف پروپرانولول به  $0.44 \pm 0.008 \text{ s}^{1/2}$  رسید ( $P < 0.001$ ). در بیماران که به پروپرانولول پاسخ دادند، یعنی کاهش ۲۵٪ از ضربان اولیه قلب، متوسط فاصله QTc نوار قلب قبل از مصرف معادل  $0.482 \pm 0.005 \text{ s}^{1/2}$  و بعد از مصرف،  $0.430 \pm 0.009 \text{ s}^{1/2}$  بود ( $P < 0.05$ )، در حالی که در گروه غیر پاسخ دهنده، متوسط فاصله QTc نوار قلب قبل و بعد از مصرف، به ترتیب  $0.461 \pm 0.012 \text{ s}^{1/2}$  و  $0.453 \pm 0.011 \text{ s}^{1/2}$  بودند ( $P = NS$ ).

### نتیجه گیری

مصرف بلوک کننده غیر اختصاصی بتا یعنی پروپرانولول می تواند باعث کاهش فاصله QTc نوار قلب در بیماران سیروتیک شود، این اثر با کاهش تعداد ضربان قلب به مقدار ۲۵٪ از ضربان اولیه در ارتباط است.

کلیدواژه: پروپرانولول، سیروز، فاصله QT

گوارش / دوره ۱۳، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۷، ۹۵-۹۸

### زمینه و هدف

در بیماران مبتلا به سیروز، فرم های متفاوتی از درگیری سیستم قلب و عروق وجود دارد. از جمله اختلالات در سیستم گردش خون می توان به کاهش مقاومت جریان سیستمیک و افزایش ظرفیت عروق اشاره داشت. (۱-۳) اختلال در سیستم الکتروفیزیولوژیک قلب نیز به سه فرم (۴)، زیر تظاهر می کند:

نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان صفا، بیمارستان الزهرا (س)

تلفن: ۰۳۱۱-۶۲۵۵۵۵۵۵      نمابر: ۰۳۱۱-۷۹۵۸۸۶۶

آدرس الکترونیکی: a\_shavakhi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۳۰      تاریخ اصلاح نهایی: ۸۷/۱۱/۲

تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۱/۳

(۱) Chronotropic incompetence

(۲) Electeromechanical uncoupling

(۳) QT interval prolongation

در مطالعات متفاوت اثبات شده است که در بیماران سیروتیک، فاصله QT interval می تواند طولانی تر از افراد عادی باشد. (۵-۸)

طولانی بودن زمان فاصله QT می تواند با احتمال بالقوه ایجاد آریتمی های بطنی در بیماران سیروتیک همراه باشد. (۹)، هم چنین فاصله QT طولانی می تواند با کاهش طول عمر بیماران سیروتیک همراه باشد. (۵)، این موضوع حتی بعد از پیوند کبد در بیماران مبتلا به سیروز نیز مشاهده شده است. (۶) دلیل کاهش طول عمر می تواند به علت اثر منفی اختلال ریولاریزاسیون

تمام بیماران شرح داده شد. انجام طرح به تایید کمیته اخلاق رسید. پاسخ به قرص پروپرانولول بر اساس کاهش ۲۵٪ از ریتم پایه تعریف شد.

### روش محاسبات آماری

داده های bivarial بوسیله آزمون Students pair/unpaired T Test مورد بررسی قرار گرفتند. هم چنین مقایسه داده های رتبه ای با کمک آزمون Mann-Whitney و در صورت نیاز Wilcoxon انجام گرفت. داده های توصیفی نیز با کمک Chi-Squared test یا Fisher's test بررسی شدند. داده ها بر اساس متوسط  $\pm$  انحراف معیار تعریف شدند و  $P < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

### یافته ها

در این مطالعه ۴۰ بیمار (۱۳ زن/۲۷ مرد) مورد بررسی قرار گرفتند. که ۴ نفر بخاطر عدم تحمل به ۴۰ میلی گرم قرص پروپرانولول (هیپوتانسیون، برادی کاردی و احساس ضعف شدید) از مطالعه خارج شدند و ۳۶ بیمار وارد مطالعه شدند. سن متوسط بیماران  $56 \pm 3/8$  بود، ۸ بیمار Child A، ۷ بیمار Child B و ۲۱ بیمار Child C بودند. هم چنین ۴۰ نفر به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. یافته ها در دو گروه بیماران مبتلا به سیروز و در گروه کنترل در جدول ۱ خلاصه گردیده است.

جدول ۱: مقایسه ی مشخصات افراد مورد مطالعه و یافته های الکترو کاردیو گرافی در دو گروه مبتلایان به سیروز و گروه کنترل

متغیر	گروه	کنترل	سیروز	P-Value
سن	۵۸±۲/۴	۵۸±۲/۴	۵۶±۳/۸	NS
جنس	۲۵/۱۵	۲۵/۱۵	۲۰/۱۶	NS
زن/مرد	(۱/۶)	(۱/۶)	(۱/۲۵)	
متوسط فاصله QT قبل از مصرف بتابلوکر	۰/۴۲۰±۰/۰۱۷	۰/۴۲۰±۰/۰۱۷	۰/۴۷۰±۰/۰۲۴	<۰/۰۵
متوسط QT بعد از مصرف بتابلوکر	۰/۴۱۰±۰/۰۱۳	۰/۴۱۰±۰/۰۱۳	۰/۴۴۰±۰/۰۰۸	<۰/۰۵
ضربان قلب قبل از مصرف بتابلوکر	۸۳±۱۰	۸۳±۱۰	۸۵±۸	NS
ضربان قلب بعد از مصرف بتابلوکر	۷۷±۸	۷۷±۸	۶۸±۹	<۰/۰۵
فشار خون قبل از مصرف بتابلوکر (mmHg)	۱۲۸±۸	۱۲۸±۸	۱۳۵±۹	NS
فشار خون بعد از مصرف بتابلوکر (mmHg)	۷۲±۶	۷۲±۶	۸۵±۱۱	<۰/۰۵
فشار خون بعد از مصرف بتابلوکر (mmHg)	۱۱۳±۱۲	۱۱۳±۱۲	۱۰۹±۷	<۰/۰۵
فشار خون بعد از مصرف بتابلوکر (mmHg)	۷۰±۵	۷۰±۵	۶۸±۱۲	<۰/۰۵

\*quasi-experamental

\*\*Bazet

\*\*\*Corrected QT

قلب در مقابله با استرس ها، نظیر خونریزی و عفونت خون باشد. (۱۱-۱۰) پروپرانولول به عنوان بتابلوکر غیر اختصاصی به عنوان کاهش دهنده احتمال خونریزی ازواریس در بیماران سیروتیک استفاده می شود. در یک مطالعه پروپرانولول با یک دوز ۸۰ میلی گرم سبب کاهش QT interval شده است. (۸)، هدف از این مطالعه بررسی تاثیر پروپرانولول با دوز کمتر، یعنی ۴۰ میلی گرم تک دوز، بر فاصله QT در بیماران مبتلا به سیروز است.

### روش بررسی

در این مطالعه ۴۰ بیمار مبتلا به سیروز و هم چنین ۴۰ فرد سالم که از لحاظ سن و جنس با بیماران هماهنگ بودند مورد بررسی قرار گرفتند. این افراد از وابستگان بیماران بودند و بدون سابقه بیماری قلبی شناخته شده بودند و تحت درمان داروی خاصی نیز نبودند.

این بیماران به صورت پیاپی از مراجعه کنندگان به بیمارستان خورشید و الزهراء (س) بین سالهای ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ انتخاب شدند. بعد از گرفتن اطلاعات دموگرافیک و پر نمودن فرم رضایت نامه افراد وارد مطالعه شدند.

مطالعه به صورت نیمه تجربی\* انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: (۱) مصرف الکل (۲) مصرف داروهای موثر بر فاصله QT طی ۲ ماه اخیر (۳) سابقه بیماری کلیوی یا بیماری سیستمیک شناخته شده (۴) هموکر و ماتوز (۵) وجود ممنوعیت مصرف پروپرانولول نظیر آسم و هیپوتانسیون.

سیروز بر اساس علائم بالینی، پاراکلینیکی نظیر سونوگرافی و بیوپسی کبد تشخیص داده شد. ۱۴ بیمار مبتلا به هیپاتیت B، ۶ بیمار مبتلا به هیپاتیت C، ۱۵ بیمار سیروز کریپتوز نیک و ۱ بیمار مبتلا به بیماری ویلسون بود. در ۲۱ بیمار تشخیص سیروز با کمک بیوپسی تایید شده بود. ECG با کمک دستگاه معمول غیر کامپیوتری (Germany, Hellige) گرفته شد. QT interval بر روی ECG (۵-۲۵) بر اساس آنچه در مطالعات دیگر محاسبه شده اندازه گیری شد. (۱۳-۱۲)، طول فاصله QT از شروع کمپلکس QRS تا انتهای موج T محاسبه شد. این محاسبه فقط در یک قسمت از نظر الکتریکی پایدار محاسبه شد. (۸)، در صورت وجود موج U، فاصله QT تا محل حوض بین موج T و U محاسبه شد و نهایتاً بر اساس فرمول بازت\*\*، فاصله QT اصلاح گردید ( $QT_c^{***} = Q-T(RR)^{-1/2}$ ). QT طولانی بر اساس  $QT > 0.44s$  تعریف گردیده است. اگر چه ضریب inter-observer variability برای محاسبه دستی فاصله QT کمتر از ۵٪ می باشد. (۱۴)، این اندازه گیری توسط دو نفر به صورت blind محاسبه و معدل گیری شد. به افراد مورد مطالعه در هر دو گروه بعد از ثبت علائم حیاتی و بررسی فاصله QTc ۴۰ میلی گرم قرص پروپرانولول (حکیم، تهران، ایران) داده شد. با توجه به اینکه حداکثر غلظت پلاسمایی پروپرانولول، نود دقیقه بعد از مصرف ایجاد می شود. (۱۵)، بعد از صرف زمان نود دقیقه، مجدداً علائم حیاتی بیمار بررسی و ECG مجدد گرفته شد. در بیماران تحت مطالعه با واریس مری توصیه به ادامه مصرف دارو به میزان ۴۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت گردید و عوارض جانبی دارو برای

کاردیوتوکسیک اشاره نمود. (۱۴)

هم چنین افزایش Brain natriuretic peptide که مطرح کننده کاردیومیوپاتی ساب کلینیکی است می تواند در ارتباط با افزایش فاصله QT باشد. (۱۶)، اما یکی از مهم ترین تئوری ها، مسئله افزایش سطح نوراپی نفرین (NE) است. (۵)، ارتباط معیار Child با سطح NE و فاصله QTc مبنا، در مطالعات قبلی اثبات گردیده است. (۵)

این موضوع می تواند درصد بالای طولانی شدن فاصله QTc در بیماران در مقایسه با اکثر مطالعات را توجیه نماید چون نسبت بیماران با سیروز Child C در مطالعه ما از آنها بالاتر بود. (۵ و ۸)

همچنین در یک بررسی توسط هنریکسون، فاصله QTc طولانی در پاسخ به مصرف پروپرانولول کاهش یافت. (۸)

قبل از مصرف پروپرانولول بین فاصله QTc و سطح آدرنالین خون ارتباط وجود داشت که این ارتباط بعد از مصرف پروپرانولول دیگر وجود نداشت. این موضوع تاییدی بر ارتباط افزایش فعالیت سمپاتیک با درگیری قلب در بیماران سیروتیک می باشد. اما نکته مهم در مطالعه هنریکسون استفاده از دوز بالای پروپرانولول در بیماران سیروتیک بود. با توجه به اینکه عدم تحمل به قرص پروپرانولول در بیماران سیروتیک پیشرفته شایع است. (۱۷)

ما در مطالعه حاضر از دوز معمول قرص پروپرانولول برای پیشگیری از خونریزی واریس، یعنی ۴۰ میلی گرم استفاده نمودیم که میزان تحمل به آن قاعدتاً بالاتر از دوز ۸۰ میلی گرم می باشد. در بررسی حاضر بین پاسخ ضربان قلب به میزان ۲۵٪ به مصرف پروپرانولول و کاهش فاصله QT ارتباط وجود داشت. در مطالعات قبلی نیز مشخص گردیده بود که کاهش ضربان قلب به میزان فوق الذکر با کاهش فشار ورید پورت می تواند سبب کاهش میزان خونریزی شود. (۱۷)

که این نتیجه تاییدی است بر استفاده از پاسخ کلینیکی ضربان قلب به مصرف پروپرانولول، که با کمک آن می توان دوز مناسب دارو را ارزیابی نمود. در مطالعه هنریکسون بین گروهی که (hepatic venous pressure gradient) HVPg در پاسخ به مصرف پروپرانولول کاهش یافته و کاهش نیافته، تفاوت قابل ملاحظه آماری در ضربان قلب مشاهده نشد که این موضوع میتواند به علت تعداد کم افراد هر گروه در این بررسی باشد. اگرچه عدم اندازه گیری HVPg به عنوان یک محدودیت مطالعه ما محسوب می گردد؛ این روش به علت عدم در دسترس بودن و هزینه بالا نه تنها در کشور ما بلکه در خیلی از مناطق دیگر دنیا ممکن است روش مناسبی نباشد. (۱۸)

با توجه به درصد بالای QT طولانی در بیماران ما باید خطر احتمالی داروهای طولانی کننده فاصله QT در این بیماران را مدنظر داشت. از جمله این داروها می توان به کنیدین، سوتالول و آمیودارون اشاره نمود، بخصوص مصرف داروهایی نظیر کلاریترومایسین و دمیریدون که امروزه به طور وسیع در طب گوارش مورد استفاده قرار می گیرد می تواند در این بیماران از لحاظ تئوری باعث افزایش فاصله QT شود. (۱۹)

در بیماران سیروتیک متوسط فاصله QTc قبل از مصرف پروپرانولول  $0.470 \pm 0.024$  و متوسط فاصله QTc بعد از مصرف پروپرانولول  $0.44 \pm 0.008$  بود ( $P < 0.001$ )؛ در حالی که در گروه کنترل متوسط فاصله QTc قبل از مصرف پروپرانولول  $0.420 \pm 0.017$  و متوسط فاصله QTc بعد از مصرف پروپرانولول  $0.410 \pm 0.013$  بود ( $P = NS$ ).

QTc بالای  $0.44 s^{1/2}$  در ۲۷ نفر (۷۵٪) بیماران مبتلا به سیروز مشاهده شد؛ در حالی که فقط در ۲ نفر (۵٪) از گروه کنترل، طولانی بودن QTc مشاهده شد. طول فاصله QTc بعد از مصرف پروپرانولول وقتی در دو گروه با فاصله QTc نرمال و طولانی در بیماران سیروتیک مقایسه شد؛ کاهش طول فقط در گروه با فاصله QTc طولانی از نظر آماری قابل ملاحظه بود ( $P < 0.001$ ). در بیماران سیروتیک تعداد ۲۵ نفر با مصرف پروپرانولول کاهش قابل توجه ۲۵٪ در ضربان قلب مشاهده شد ( $25/36 = 70\%$ ).

در جدول ۲ اختلالات افراد پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده به صورت خلاصه آورده شده است.

جدول ۲: مقایسه یافته های معاینه فیزیکی و الکترو کاردیوگرافیک در بیماران مبتلا به سیروز. متغیر پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده به مصرف پروپرانولول

متغیر	گروه	پاسخ دهنده	غیر پاسخ دهنده	p-value
میانگین ضربان قلب قبل از مصرف پروپرانولول	۸۴ ± ۷	۸۷ ± ۴	NS	
میانگین ضربان قلب بعد از مصرف پروپرانولول	۵۸ ± ۶	۷۲ ± ۹	< ۰.۰۰۱	
فشار خون سیستولیک قبل از مصرف پروپرانولول	۱۳۶ ± ۱۶	۱۳۲ ± ۱۴	NS	
فشار خون سیستولیک بعد از مصرف پروپرانولول	۱۰۹ ± ۱۴	۱۱۶ ± ۹	< ۰.۰۰۵	
فشار خون دیاستولیک قبل از مصرف پروپرانولول	۸۲ ± ۹	۸۴ ± ۵	NS	
فشار خون دیاستولیک بعد از مصرف پروپرانولول	۷۱ ± ۱۲	۷۳ ± ۹	NS	
QTc قبل از مصرف پروپرانولول	$0.482 \pm 0.005^*$	$0.463 \pm 0.012^{**}$	NS	
QTc بعد از مصرف پروپرانولول	$0.430 \pm 0.009$	$0.453 \pm 0.011$	< ۰.۰۰۵	

\* فاصله QTc قبل از مصرف پروپرانولول و بعد از مصرف در گروه بیماران، تفاوت معنی دار از نظر آماری دارد. ( $P < 0.05$ )

\*\* فاصله QTc قبل از مصرف پروپرانولول و بعد از مصرف در گروه کنترل، تفاوت معنی دار از نظر آماری نداشت. ( $P = NS$ )

عدم تحمل به قرص پروپرانولول در ۴ نفر (۱۰٪) بیماران سیروتیک مشاهده شد. دو نفر دچار هیپوتانسیون، یک نفر دچار برادی کاردی، یک نفر دچار احساس ضعف شدید شد.

## بحث

مکانیزم های مختلفی برای طولانی شدن فاصله QT در بیماران سیروتیک مطرح است. از جمله این مکانیزم ها میتوان به شنت شدن مواد

### نتیجه گیری

طولانی شدن فاصله QTc در تعداد قابل ملاحظه ای از بیماران مبتلا به سیروز دیده می شود. مصرف بلوک کننده غیراختصاصی بتا، یعنی پروپرانولول، می تواند باعث کاهش فاصله QTc در مبتلایان به سیروز شود و این اثر با کاهش تعداد ضربان قلب به مقدار ۲۵٪ از ضربان اولیه در ارتباط است.

### تشکر و قدردانی

از سرکار خانم حسینی بخاطر زحماتی که برای تایپ مقاله متقبل شده اند قدردانی و تشکر می شود.

عدم تحمل به قرص پروپرانولول در ۱۰٪ بیماران مشاهده شد. در مطالعات بعدی می توان تایید دوزهای کمتر دارو، طول فاصله QT را مورد بررسی قرار داد. هم چنین سوال اصلی که نیاز به طراحی مطالعات مناسب در آینده را دارد این است که: آیا مصرف قرص پروپرانولول تا چه اندازه باعث پیشگیری از آریتمی و افزایش طول عمر بیماران با تاثیر بر سیستم قلب و عروقی خواهد گردید؟

## References

- Groszmann R.J, Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20: 1359–63.
- Henriksen J.H., Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Arterial compliance in patients with cirrhosis. *Am J Physiol* 2001;280:584–94.
- Andreu V, Perello A, Moitinho E, Escorsell A, Garcia-Pagan J.C, Bosch J, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol* 2002 ;36: 356–61.
- Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2006;44: 994–1002.
- Bernardi M, Clandra S, Colantoni A., Trevisani F, Raimondo M.L, Sica G, et al. QT interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998;27: 28–34.
- Mohamed R, Forsey P.R, Davies M.K , Neuberger J.M. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 1996;23: 1128–34.
- Gentilini P, Romanelli R.G, Laffi G., Barletta G, Del Bene R, Messeri G, et al. Cardiovascular and renal function in normotensive and hypertensive patients with compensated cirrhosis: effects of posture. *J Hepatol* 1999;30: 632–8.
- Henriksen J.H., Fuglsang S., Bendtsen F., Christensen E, Møller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:513–20.
- Kass R.S, Moss A.J. Long QT syndrome, novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2003;112: 810–5.
- Stein L.B, Dabezies M.A, Silverman M, Brozena S.C, Fatal torsade de pointes occurring in a patient receiving intravenous vasopressin and nitroglycerin. *J Clin Gastroenterol* 1992;15: 171–4.
- Faigel D.O, Metz D.C, Kochman M.L. Torsade de pointes complicating the treatment of bleeding esophageal varices: association with neuroleptics, vasopressin and electrolyte imbalance. *Am J Gastroenterol* 1995;90: 822–4.
- Henriksen J.H, Bendtsen F, Hansen E.F, Moller S, Acute non-selective  $\beta$ -adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted QT interval in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:234–9.
- Christensen P.K, Gal MA , Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, et al. QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000 ;60:323–32.
- Trevisani F, Merli M, Savelli F, Valeriano V, Zambruni A, Riggio O, et al. QT interval in patients with noncirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *J Hepatol* 2003;38: 461–7.
- Bendtsen F, Henriksen J.H, Sørensen T.I.A. Propranolol and haemodynamic response in cirrhosis. *J Hepatol* 1991;13: 144–8.
- Henriksen J.H, Gotze J.P, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S, Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003;52: 1511–7.
- Hayes PC; Davis JM; Lewis JA; Bouchier IA . Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 1990;336:153-6.
- Raines DL, Dupont AW, Arguedas MR. Cost-effectiveness of hepatic venous pressure gradient measurements for prophylaxis of variceal re-bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:571-81.
- Curigliano G, Cipolla C, de Braud F. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013–22.