



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Комиссаренко Ирина Арсеньевна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: 8 (495) 304 3185
E-mail: komisarenko@mail.ru

РЕЗЮМЕ

С возрастом у человека происходит «накопление» болезней, у пациентов старших возрастных групп встречается одновременно не менее 3–4 заболеваний. Назначая лечение больным ишемической болезнью сердца (ИБС), врач учитывает наличие сопутствующей патологии, особенно заболеваний желудочно-кишечного тракта, так как поражение желудка, печени, кишечника может влиять не только на клиническое течение заболеваний сердца, но и менять фармакокинетику кардиологических препаратов. Все группы лекарственных препаратов, применяющихся в лечении ИБС, оказывают различное влияние на органы пищеварения. Это может быть позитивное влияние. Например, использование бета-адреноблокаторов и нитратов для профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени, антагонистов кальция при ахалазии кардии. Известно и отрицательное действие кардиологических препаратов: эрозивно-язвенное поражение желудка при применении аспирина, усиление проявлений ГЭРБ на фоне приема антагонистов кальция (группы дигидропиридинов). В связи с этим необходима рациональная фармакотерапия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; заболевания желудочно-кишечного тракта.

SUMMARY

With age, a person has «accumulation» of diseases. In patients of older age groups occurs simultaneously for at least 3–4 diseases. Assigning patients with ischemic heart disease (IHD), the physician takes into account the presence of concomitant diseases, especially diseases of the gastrointestinal tract, since the defeat of the stomach, liver, intestine may influence not only on the clinical course of heart disease, but also to change the pharmacokinetics of cardiac drugs. All groups of drugs used in treating coronary artery disease, have different effects on the digestive organs. This can be a positive influence. For example, the use of beta-blockers and nitrates for prevention of bleeding from esophageal varices at cirrhosis of the liver, calcium antagonists in achalasia cardia. It is well known, and the negative effect of cardiac drugs: erosive and ulcerative lesions of the stomach with aspirin use, increasing manifestations of GERD in patients receiving calcium antagonists (dihydropyridines group). In this regard, we need for rational pharmacotherapy.

Keywords: ischemic heart disease; diseases of the gastrointestinal tract.

По мере увеличения продолжительности жизни человека повышается возможность одновременного заболевания ряда органов и систем, что может быть связано как с возрастными изменениями, так и с увеличением длительности неблагоприятного воздействия условий жизни и производства.

Еще С. П. Боткин и А. А. Остроумов указывали на то, что для понимания разнообразных симптомов патологии сердечно-сосудистой системы у лиц,

страдающих заболеваниями органов пищеварения, следует учитывать большое значение рефлекторных влияний со стороны пищеварительного тракта. При патологическом состоянии пищеварительного тракта могут наблюдаться нарушения функции и морфологии органов кровообращения нейрогенной природы как следствие сдвигов реактивности центральной нервной системы. Близость расположения с сердцем, общность иннервации способны

при переполнении желудка, патологии пищевода по типу висцеро-висцеральных рефлексов провоцировать аритмии, имитировать ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Возможность рефлекторных влияний со стороны органов пищеварения — факт известный. В начале XX века Ремхельд и Ф. Уден описали гастрокоронарный рефлекс, проявляющийся болью в области сердца или тахикардией после еды, особенно у лиц пожилого возраста. А. Л. Гребенев [1] в своей работе писал, что синдром Ремхельда — это появление стенокардии при переполнении желудка, рефлекторная стенокардия при хиатусных грыжах. При обследовании больных с сочетанной патологией (ИБС и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) мы выделяли болевой синдром (пекталгии), анемический синдром и синдром гастроэзофагеальной диспепсии.

На эффективность антигипертензивных препаратов в пожилом возрасте оказывают влияние наличие сочетанных заболеваний, изменение секреторной и моторной функций желудка, снижение активности печеночных ферментов, снижение уровня сывороточного альбумина, снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, почечного клиренса, снижение активности β_1 -адренорецепторов. Вместе с высокой чувствительностью пожилых больных к лекарственным препаратам эти факторы определяют реальные трудности в выборе медикаментозного средства и схемы терапии, высокую частоту противопоказаний, а также побочных эффектов и нежелательных лекарственных взаимодействий.

Сердечная недостаточность при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы развивается вследствие постепенной дистрофии миокарда в связи с нарушением обменных процессов в организме. Нарушения системной гемодинамики при болезнях печени коррелируют с изменениями показателей печеночного кровотока и встречаются более чем у 90% больных [2–4].

Цирроз печени (ЦП) характеризуется гипердинамическим кровообращением, которое проявляется

как висцеральная вазодилатация и увеличенный сердечный выброс. Эти нарушения системной циркуляции в сочетании с высоким внутрипеченочным сопротивлением вносят вклад в развитие и прогрессирование портальной гипертензии (ПГ) и часто представляют основные осложнения цирроза в виде кровотечения из варикозно расширенных вен, задержки жидкости и сниженного почечного кровотока. Однако возможность ассоциированных специфических нарушений в миокарде при циррозе была признана относительно недавно [5], а именно увеличение полости левого желудочка, связанное с диастолической дисфункцией, и систолическую некомпетентность при физических нагрузках (нормальная или увеличенная начальная фракция выброса без адекватного прироста на стрессовые нагрузки). Сочетание таких отклонений было названо цирротической кардиомиопатией [6]. Однако синдром цирротической кардиомиопатии еще не окончательно классифицирован и механизмы развития дисфункции миокарда при циррозе известны только частично [7].

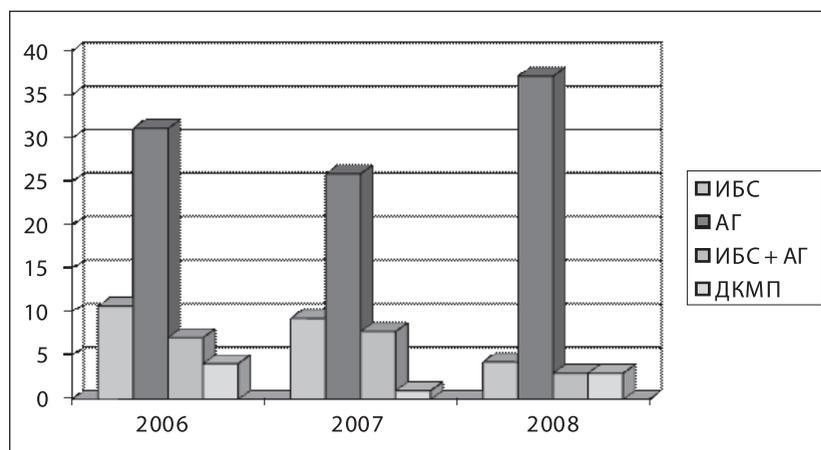
По нашим данным, у больных, поступивших в ЦНИИГ с алкогольным циррозом печени, среди сопутствующей патологии ИБС встречалась в 10,7% в 2006 году, 9,3% — в 2007-м и в 4,3% — в 2008-м, артериальная гипертензия (АГ) — 31,1, 25,9 и 37,1% соответственно, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) встречалась лишь в 4,1, 1 и 3% (см. рис.).

При выборе лекарственного препарата врач руководствуется патогенетическими механизмами основного заболевания и наличием сопутствующей патологии.

В таблице представлены основные группы лекарственных препаратов для лечения ИБС при сопутствующей патологии [8].

Препаратами выбора для лечения ишемической болезни сердца являются **бета-адреноблокаторы**. К основным фармакодинамическим эффектам бета-адреноблокаторов относятся:

1. Эффекты, связанные преимущественно с блокадой β_1 -адренорецепторов: снижение давления



Частота встречаемости патологии сердечно-сосудистой системы (%) у больных с алкогольным циррозом печени, поступивших в ЦНИИГ за 2006–2008 гг.

**ВЫБОР АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ**

Сопутствующие факторы, состояния или заболевания	Нитраты	β-адрено- блокаторы	Антагонисты кальция	
			верапамил, дилтиазем	нифедипин, никардипин
Артериальная гипертония	0	+++	+++	+ / —
Цереброваскулярная недостаточность	0 / —			
ХНЗЛ	0	0	0	++
Атерогенная дислипидемия	0	—	+	+
Сахарный диабет	0	—	+	+ (?)
Желудочно-пищеводный рефлюкс	0	++	—	—
Цирроз печени	+	+	— (?)	— (?)
Запор	0	+	—	0
Диарея	0	—	+	0

Примечания:

(+++) — препарат выбора.

(++) и (+) — препарат, оказывающий благоприятное действие.

(—) — препарат, оказывающий нежелательное действие.

(0) — отсутствие существенного эффекта.

(?) — данные литературы противоречивы.

в системе воротной вены (за счет уменьшения печеночного и мезентериального артериального кровотока).

2. Эффекты, связанные частично или полностью с блокадой β₂-адренорецепторов: повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода.

К второстепенным фармакодинамическим эффектам β-адреноблокаторов относятся эффекты, связанные с блокадой β-адренорецепторов, — усиление моторики желудочно-кишечного тракта.

Липофильные β-адреноблокаторы (бетасолол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол и др.) быстро и полностью (более 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте, обычно метаболизируются в печени (80–100%). По этой причине разовые дозы или кратность приема липофильных β-адреноблокаторов необходимо уменьшать у больных со сниженным печеночным кровотоком (то есть у пожилых лиц, больных с сердечной недостаточностью или циррозом печени). Гидрофильные β-адреноблокаторы (атенолол, надолол, соталол и др.) не полностью (30–70%) и неравномерно всасываются в желудочно-кишечном тракте и обычно в незначительной мере (0–20%) метаболизируются в печени, следовательно, могут применяться при патологии печени без изменения дозы.

В работе А.Г. Евдокимовой и соавт. показано, что применение карведилола и орнитина в комплексной терапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью II–III ФК в сочетании с алкогольной болезнью печени (АБП) является безопасным и эффективным методом лечения, улучшает клиническое состояние больных, качество жизни, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает

количество и продолжительность эпизодов безболевой ишемии миокарда, уменьшает явления печеночной энцефалопатии, не ухудшает функционального состояния печени, способствует существенному снижению воспалительной активности энзимов в сыворотке крови, положительно влияя на синтетическую и детоксикационную функции печени [9].

Бета-адреноблокаторы способны оказывать многообразное воздействие на функцию органов пищеварения. В частности, они уменьшают кровоток по печеночной и брыжеечным (мезентериальным) артериям, повышают тонус нижнего сфинктера пищевода, усиливают перистальтику пищевода, желудка и кишечника, а также желчевыводящих путей.

Данные о влиянии β-адреноблокаторов на желудочную секрецию противоречивы. Одни авторы сообщают, что бета-адреноблокаторы уменьшают секрецию соляной кислоты обкладочными клетками и способствуют профилактике язвообразования, другие исследователи считают, что они не оказывают существенного влияния на базальную желудочную секрецию, третьи утверждают, что β-адреноблокаторы противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. По нашим данным, применение атенолола у больных с артериальной гипертонией и дуоденогастральным рефлюксом способствует снижению его выраженности, а при проведении компьютерной рН-метрии атенолол не оказывал влияния на моторику желудка и продукцию соляной кислоты у больных язвенной болезнью.

Основанием для применения бета-адреноблокаторов при желудочно-пищеводном

рефлюксе и грыже пищеводного отверстия диафрагмы является их способность: 1) значительно повышать тонус нижнего сфинктера пищевода и тем самым предотвращать желудочно-пищеводный рефлюкс; 2) стимулировать моторику пищевода и снижать частоту развития рефлюкс-эзофагитов.

В 1980 г. D. Lebrès и соавт. сообщили, что длительное применение пропранолола в дозе, которая уменьшает ЧСС на 25%, снижает риск развития повторного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода у больных с портальной гипертензией. По сводным данным различных исследований, длительное назначение бета-адреноблокаторов больным с циррозом печени приводит к снижению числа эпизодов первого или повторного кровотечения в среднем на 44% (по сравнению с контрольной группой), уменьшению смертности от кровотечения на 42% и общей смертности — на 24%. Профилактическая эффективность (в частности, пропранолола и надолола), по-видимому, не зависит от этиологии и тяжести цирроза печени.

Одним из предполагаемых механизмов снижения давления в системе воротной вены возможно является уменьшение кровотока по печеночной и мезентериальной артериям в результате снижения сердечного выброса (бета₁-адреноблокада) и вазоконстрикции (бета₂-адреноблокада). Среди других возможных механизмов называют: 1) повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода, что приводит, с одной стороны, к уменьшению желудочно-пищеводного рефлюкса, а с другой — к сдавлению коллатеральных сосудов, кровоснабжающих варикозные узлы; 2) подавление активности ренин-ангиотензиновой системы и связанной с ней секрецией альдостерона, которая обычно повышена при циррозе печени, особенно при наличии асцита [10].

Обычно применяемые для снятия спазма артерий (вариантная стенокардия) **антагонисты кальция** вызывают также релаксацию клеток гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Наиболее высокой спазмолитической активностью обладает нифедипин [11]. Известно, что нифедипин как активный вазодилататор снижает тонус нижнепищеводного сфинктера и давление в нем [12; 13].

При нарушении функции нижнего пищеводного сфинктера отсутствует полноценный барьер для рефлюкса кислого содержимого желудка в пищевод, что может обусловить развитие эзофагита. Развитием или усилением эзофагита как одной из основных причин псевдокоронарного синдрома при грыже пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) можно объяснить возникновение или усиление болевого синдрома и гастроэзофагеальной дискинезии после приема нифедипина (коринфара), учитывая и то, что расстройства функции пищевода при ГПОД выражаются халазией кардии в 100%.

Для диагностики ГПОД нами предложена проба с нифедипином (коринфаром). После приема коринфара (сублингвально 10 мг) больные ГПОД и с сочетанием ГПОД и ИБС предъявляли жалобы

на появление болей в области сердца, за грудиной, чувства жжения, гастроэзофагеальной дискинезии. Больные ИБС никаких субъективных ощущений не испытывали. Положительной мы считали пробу с коринфаром, если имелись следующие признаки (один или несколько): 1) субъективные ощущения (боли, дискомфорт, дискинезия); 2) уменьшение толерантности к физической нагрузке при велоэргометрии; 3) изменения на ЭКГ (появление отрицательного или уплощение зубца Т в грудных отведениях). В нашей работе положительная проба с коринфаром встречалась у больных ГПОД в 63%, отрицательная — в 36,8%, у больных с сочетанной патологией ИБС и ГПОД положительная проба — у 63,6% больных, отрицательная — у 36,4%. При определении информативности пробы с коринфаром мы выявили: чувствительность — 63%, специфичность — 85,7%, предсказуемая ценность для отрицательных результатов — 44,4%, для положительных результатов — 92,9%; диагностическая эффективность — 69,1%. Таким образом, мы предложили использовать пробу с нифедипином как при индивидуальном, так и при массовом ориентировочном исследовании для предварительной диагностики грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [14].

С другой стороны, нифедипин облегчает симптомы дисфагии у больных с ахалазией кардии (кардиоспазмом) или диффузным спазмом пищевода.

Так как заброс кислого желудочного содержимого в пищевод может вызвать кровотечение из варикозно расширенных вен (желудочно-пищеводный рефлюкс особенно опасен у больных с циррозом печени), применение дигидропиридинов нежелательно при циррозе печени, осложненном варикозным расширением вен пищевода.

Общим свойством антагонистов кальция является липофильность, которой объясняется их хорошая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (90–100%), и единственный путь элиминации из организма — метаболизм в печени. В печени антагонисты кальция полностью метаболизируются до неактивных метаболитов, которые выводятся через почки и желудочно-кишечный тракт. Этими общими фармакокинетическими свойствами антагонистов кальция объясняется замедление их выведения из организма с возрастом при дисфункции печени, но практически не изменяется при почечной недостаточности. Поэтому у лиц старше 60–65 лет и у больных с циррозом печени разовую дозу или кратность приема антагонистов кальция рекомендуется уменьшить.

Способность верапамила вызывать запор послужила основанием для его использования в качестве антидиарейного средства, в частности у больных с дискинезией толстой кишки (или синдромом раздраженной толстой кишки) [15].

Назначая больным ИБС, стенокардией нитраты, врач должен помнить, что они могут быть полезны при следующих состояниях: 1) как профилактика

кровотечений из варикозно расширенных вен при циррозе печени (снижая давление в воротной вене); 2) для лечения печеночной колики, дисфагии у больных с ахалазией кардии, для лечения трещины заднего прохода.

Дефицит оксида азота (ОА) оказывает влияние на возникновение диабетической энтеропатии медленного транзиторного запора [16], а при хронической анальной трещине поддерживает спазм сфинктера и препятствует его заживлению [17]. J. Lund, J. Scholefield (1997) двойным слепым методом оценивали эффективность местного применения 0,2%-ной нитроглицериновой мази у 80 больных с хроническими трещинами заднего прохода в течение 8 недель. Заживление отмечено у 68% больных, получавших нитроглицериновую мазь, и у 8% больных на плацебо. Способность нитроглицериновой мази снижать максимальное давление в заднем проходе в покое настолько ярко выражена, что P. Loder и соавт. (1994) образно назвали это «*обратимой медикаментозной сфинктерэктомией*».

В исследовании по сравнению эффективности применения надолола и надолола в сочетании с изосорбида мононитратом для первичной профилактики кровотечений у больных с циррозом печени и высоким риском кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода больные принимали надолол по 40–160 мг/сут (дозу препарата подбирали каждый день таким образом, чтобы частота сердечных сокращений в покое снизилась на 20–25%) и надолол (по той же схеме) в сочетании с изосорбида мононитратом по 10 мг 2 раза/сут [18]. Результаты данного сравнительного исследования показали, что при циррозе печени комбинированное лечение надололом и изосорбида мононитратом снижает частоту кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода эффективнее, чем одним надололом.

Это комбинированное лечение должно привлечь внимание по двум причинам. Во-первых, в данной ситуации β-блокаторы несомненно относятся к препаратам первого ряда [19]. Тем не менее они не всегда эффективны. Во-вторых, β-блокаторы невозможно использовать у всех больных с циррозом печени из-за наличия противопоказаний. Таким образом, предпочтение явно надо отдавать комбинированному лечению портальной гипертензии (по аналогии с фармакотерапией артериальной гипертензии), которое начали пропагандировать несколько лет назад [20].

Использование ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в дозах, рекомендуемых для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, в 2–4 раза увеличивает риск язвенного поражения желудка и 12-перстной кишки. Риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта возрастает с увеличением дозы аспирина, поэтому для длительного лечения вне периода обострения следует использовать минимально эффективную дозу аспирина 75 мг в сутки. Кишечнорастворимый или забуференный аспирин не уменьшает риска желудочно-кишечных

кровотечений. Больным, принимающим аспирин и имеющим риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, следует назначать ингибиторы протонного насоса. У всех больных с анамнезом язвенной болезни перед началом длительной терапии аспирином рекомендуется осуществить поиск и в случае обнаружения провести эрадикацию *Helicobacter pylori*. Использование комбинации антитромбоцитарного препарата с антикоагулянтом допустимо в тех случаях, когда польза от их назначения превышает риск кровотечений. У больных с язвенным кровотечением, возникшим на фоне приема аспирина, замена аспирина клопидогрелом с целью уменьшения риска повторного язвенного кровотечения не рекомендуется. В подобной ситуации эффективнее комбинация низкой дозы аспирина (75 мг в день) с ингибиторами протонного насоса, которую можно использовать до излечения язвы и устранения *Helicobacter pylori*.

В последнее время появились сомнения в отношении целесообразности совместного использования ингибиторов протонного насоса (ИПН) и клопидогрела. Результаты некоторых исследований дали основание предполагать наличие взаимодействия между клопидогрелом и ИПН, которое делает клопидогрел менее эффективным при его применении одновременно с ИПН. Одно из возможных объяснений данного факта заключается в том, что некоторые ИПН могут препятствовать превращению клопидогрела в биологически активную форму, тем самым уменьшая его эффективность и увеличивая риск неблагоприятных исходов, обусловленных активацией свертывания крови. Возможно, это обусловлено тем, что метаболизм ИПН и клопидогрела контролирует один и тот же ген CYP2C19. Однако допускается существование и других механизмов влияния ИПН на эффективность клопидогрела. Вместе с тем данные о наличии взаимодействия между клопидогрелом и ИПН противоречивы и относятся преимущественно к одному представителю этой группы — омепразолу. В отдельных исследованиях показано, что клопидогрел не взаимодействует с другим ИПН, в частности с пантопразолом [21].

Печень — основное место биотрансформации неактивных ингибиторов АПФ в активные диацидные метаболиты. Поэтому тяжелые заболевания печени могут оказывать существенное влияние на фармакокинетику неактивных ингибиторов. Липофильные пролекарства становятся активными после метаболизма в печени, затем трансформируются в неактивные соединения. У больных с патологией печени происходит задержка конверсии пролекарства в его активную форму при первом прохождении через печень, то есть такие препараты будут действовать слабее и потребуются коррекция дозы.

Гидрофильные ингибиторы АПФ (лизиноприл) не метаболизируются в печени, и концентрация их в плазме крови определяет величина принятой дозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При патологии органов пищеварения существуют четкие изменения показателей кардио- и гемодинамики, свидетельствующие о расстройствах коронарного кровообращения, ослаблении сократительной функции миокарда и изменении сосудистого тонуса и обуславливающие целесообразность внесения корректив в лечение как заболеваний

органов пищеварения, так и заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся патологией пищеварения

Таким образом, согласно принципам рациональной фармакотерапии (по Д. Р. Лоуренсу), врач должен ставить перед собой среди многих других и такие вопросы:

1) Какой должна быть схема медикаментозного лечения в зависимости от функционального состояния организма (в первую очередь почек, печени)?

2) Превосходит ли возможность предполагаемого улучшения вероятность ущерба и опасность возникновения побочного действия лекарственного средства?

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребнев А. Л. Клиника, диагностика, лечение и диспансеризация больных с ГПОД: Методические рекомендации. — М., 1979. — С. 101.
2. Казюлин А. Н. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями органов пищеварения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2000. — 36 с.
3. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей. — М.: ГЭОТАР Москва, 1999. — С. 214–216, 345–346, 415.
4. Ющук Н. Д., Маев И. В., Казюлин А. Н. Сердечно-сосудистая система при хроническом гепатите и циррозе печени // Рос. журн. инф. патол. — 1997. — № 4. — С. 88–98.
5. Ma Z., Lee S. S. Cirrhotic cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P. 451–459.
6. Moller S., Henriksen J. H. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease // Heart. — 2002. — Vol. 8. — P. 9–15.
7. Прибылов С. А. Дисфункция миокарда у больных циррозом печени: клиническое значение предшественника мозгового натрийуретического пептида // Кардиология. — 2006. — Т. 7. — С. 67–72.
8. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Нитраты. — М., 1998.
9. Евдокимова А. Г., Радзевич А. Э., Томова А. В. и др. Влияние карведилола и орнитина на течение хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с алкогольной болезнью печени // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9, № 7.
10. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Бета-адреноблокаторы. — М., 1999.
11. Bortolotti M., Labo G. Clinical and manometric effect of nifedipine in patients with esophageal achalasia // Gastroenterology. — 1981. — Vol. 80, № 1. — P. 39–44.
12. Blackwell I. N., Castell D. O. Oesophageal chest pain appoint of view // Gut. — 1984. — Vol. 25, № 1. — P. 1–7.
13. Hongo M., Ircube M., Mc Allister R. G., Mc Vallum R. W. Effects of nifedipine on esophageal motor function in humans. Correlation with plasma nifedipine concentration // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 86, № 1. — P. 8–12.
14. Комиссаренко И. А. Особенности клинической картины и диагностики у больных сочетанием ишемической болезни сердца и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
15. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Антагонисты кальция. — М., 1997.
16. Tomita R., Fujisaki S., Ikeda T., Fukuzawa M. Role of nitric oxide in the colon of patients with slow-transit constipation // Dis. Colon. Rectum. — 2002. — Vol. 45. — P. 593–600.
17. O'Kelly T., Brading A., Mortensen N. Nerve mediated relaxation of the human internal anal sphincter: the role of nitric oxide // Gut. — 1993. — Vol. 34. — P. 689–693.
18. Merkel C., Marin R., Enzo E. et al., and the Gruppo Triveneto per L'Ipertensione portale (GTIP). Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1677–1681.
19. Pagliaro L., D'Amico G., Soerensen T. I. et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis: an analysis of randomized clinical trials of nonsurgical treatment // Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 117. — P. 59–70.
20. Reichen J. Liver function and pharmacological considerations on pathogenesis and treatment of portal hypertension // Hepatology. — 1990. — Vol. 11. — P. 1066–1078.
21. Анти тромбическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза // Российские рекомендации. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». — 2009. — № 8 (6). Приложение 6.