

Фармакологическая несовместимость

Венгеровский А.И.

Pharmacological incompatibility

Vengerovsky A.I.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Венгеровский А.И.

В лекции рассмотрены фармакокинетические и фармакодинамические механизмы нежелательного взаимодействия лекарственных средств при комбинированной фармакотерапии, приведены актуальные для практического врача примеры фармакологической несовместимости.

Ключевые слова: фармакокинетическая, фармакодинамическая несовместимость, лекарственные средства.

In the lecture there have been studied pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms of drug undesirable interaction at combined pharmacotherapy and have been cited the urgent for general practitioner examples of pharmacological incompatibility.

Key words: pharmacokinetic, pharmacodynamic incompatibility, drugs.

УДК 615.015.26

Больные, получающие лечение в стационаре, нередко принимают 6—8 лекарственных средств (ЛС) одновременно, амбулаторные больные — 4—5 препаратов. Это ЛС для терапии основного заболевания, его осложнений, сопутствующей патологии, витаминные препараты, иммуностимуляторы, а также корректоры побочных эффектов фармакотерапии. При приеме такого большого количества ЛС создается опасность полипрагмазии (от греч. «*polys*» — многих, «*pragma*» — действие) — одновременного, в большинстве случаев необоснованного назначения множества ЛС без учета их совместимости.

Различают фармацевтическую и фармакологическую несовместимость. Первая обусловлена физико-химическим взаимодействием ЛС в лекарственных формах, а также при их хранении и транспортировке. Возможны инактивация, выпадение осадка, расслоение, опалесценция, изменение цвета, образование гигроскопических смесей (табл. 1). ЛС теряют активность в результате химических реакций, изменения pH среды, агрессивного действия металлов. Фармацевт, исполь-

зуя рациональные технологические приемы, может предотвратить указанные процессы. Например, для улучшения условий растворения необходимо заменить растворитель или увеличить его количество, отсыревания удастся избежать подбором упаковки, непроницаемой для влаги.

Таблица 1

Примеры фармацевтической несовместимости

Взаимодействующие ЛС		Механизмы несовместимости
Адреналин, мезатон, эфедрин	Антибиотики группы пенициллина и цефалоспорины	Инактивация антибиотиков
Эуфиллин (аминофиллин)	Бензилпенициллин, стрептомицин, гентамицин, тетрациклин	Инактивация антибиотиков в щелочной среде, создаваемой эуфиллином
Цианокобаламин	Тиамин, рибофлавин, пиридоксин, кислоты никотиновая, фолиевая и аскорбиновая	Инактивация витаминов кобальтом, входящим в состав цианокобаламина
Гепарин	Гидрокортизон, стрептомицин, кана-	Образование осадка в растворе для инъекций

	мицин, гентамицин	
Антибиотики группы пени- циллина	Канамицин, гентами- цин, линкомицин	Образование осадка в растворе для инъекций
Ментол	Камфора	Образование гигроскопи- ческой смеси

Фармакологическая несовместимость (относительная, абсолютная) развивается в процессе взаимодействия ЛС с биологическими системами организма. При этом изменяются фармакокинетика и фармакодинамика. Относительную несовместимость ЛС преодолевают вариацией доз, путей введения, частоты и времени назначения, интервалов между приемом каждого препарата. Она обусловлена фармакокинетическим взаимодействием и случаями синергизма. Абсолютная фармакологическая несовместимость, не подвергаясь коррекции, наблюдается при физиологическом антагонизме ЛС и повышении их токсичности.

Фармакокинетическая несовместимость

Фармакокинетическая несовместимость проявляется при нарушении всасывания, распределения, депонирования, биотрансформации и экскреции одного ЛС под влиянием другого. В итоге в области циторецепторов изменяется концентрация ЛС, что влечет изменение фармакологического эффекта.

1. Несовместимость при всасывании

Изменение pH среды, из которой происходит всасывание

Большинство ЛС всасывается простой диффузией по концентрационному и электрохимическому градиентам в виде липофильных, нейтральных, неполярных молекул; биодоступность ЛС — слабых кислот возрастает в кислой среде, слабых оснований — в щелочной среде:

— ЛС, вызывающие сдвиг реакции в щелочную сторону (препараты антацидов), снижают всасывание ЛС — слабых кислот (вальпроатов, кислоты ацетилсалициловой, диклофенака, ибу-

профена, гидрохлортиазида, индапамида, фуросемида, антикоагулянтов непрямого действия, сульфаниламидов, антибиотиков группы пенициллина, цефалоспоринов, тетрациклина) и, напротив, повышают всасывание ЛС — слабых оснований (алкалоидов, β -адреноблокаторов, транквилизаторов, противогистаминных препаратов);

— ЛС, вызывающие сдвиг реакции в кислую сторону (кислоты аскорбиновая и ацетилсалициловая, желудочный сок), создают обратные закономерности.

Изменение интенсивности перистальтики кишечника

Преобладающее количество ЛС всасывается в тонком кишечнике, поверхность слизистой оболочки которого достигает 200 м^2 благодаря наличию кист, крипт, микроворсинок:

— ЛС, ускоряющие перистальтику (М-холиномиметики, антихолинэстеразные средства, цисаприд, метоклопрамид, домперидон, слабительные средства), уменьшают поступление в кровь полярных, медленно всасывающихся ЛС — парацетамола, дигоксина, хинидина, новокаинамида, тетрациклина, сокращая контакт их молекул со слизистой оболочкой (интенсивность перистальтики не отражается на всасывании липофильных, неполярных ЛС — дигитоксина, доксициклина);

— ЛС, ослабляющие перистальтику (М-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, амитриптилин, морфин и аналогичные наркотические анальгетики, хинидин, дизопирамид, лоперамид), повышают биодоступность полярных ЛС.

Образование нерастворимых, невсасывающихся комплексов ЛС:

— уголь активированный адсорбирует в желудке и кишечнике многие ЛС;

— колестирамин, отдавая Cl^- , снижает растворимость и способность к всасыванию бутадиона, дигитоксина, дигоксина, антикоагулянтов непрямого действия, препаратов тиреоидных гормонов, цефалексина, клиндамицина, тетрациклина;

— кальций, магний и железо, входящие в состав ЛС, образуют хелатные комплексы с анти-

биотиками группы тетрациклина, левомицетина, пенициллина, цефалоспорины, сульфаниламидами, нестероидными противовоспалительными средствами.

Нарушение энтерогепатической циркуляции:

— антибиотики широкого противомикробного спектра, ингибируя бактериальную β -глюкуронидазу кишечника, укорачивают действие противозачаточных средств, содержащих эстрогены и гестагены (эти стероиды конъюгируют с глюкуроновой кислотой в печени, затем глюкурониды выделяются с желчью в кишечник, где гидролизуются под влиянием β -глюкуронидазы с освобождением гормонов, повторно всасывающихся в кровь).

Уменьшение всасывания ЛС вследствие сужения сосудов:

— α -адреномиметики (норадреналин, мезатон, нафтизин, ксилометазолин), α -, β -адреномиметики (адреналин), адреномиметики непрямого действия (эфедрин) препятствуют развитию нежелательных резорбтивных эффектов местных анестетиков.

2. Несовместимость при распределении и депонировании

Конкуренция ЛС за связь с белками крови

Как известно, в крови ЛС транспортируются в форме депо с белками. Слабые кислоты взаимодействуют с альбуминами, слабые основания — с кислыми α_1 -гликопротеинами и липопротеинами (табл. 2).

Таблица 2

Белки плазмы крови и форменные элементы, связывающие лекарственные средства

Белки, форменные элементы	Лекарственные средства
Альбумины	Бутадион, кислота ацетилсалициловая, фуросемид, пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды
Липопротеины	Аминазин, имипрамин, хинидин, тетрациклины
Кислые α_1 -гликопротеины	Лидокаин, празозин, анаприлин, имипрамин, хинидин, дизопирамид, верапамил, дилипиридамон
γ -глобулины	Тубокурарин, морфин, кодеин
Эритроциты	Местные анестетики, пентазоцин, аминазин,

имипрамин, викасол, нитрофураны

Адсорбция на белках обратима и происходит при участии вандерваальсовых, водородных, ионных, дипольных связей, алкилирование наблюдается редко. Связанная с белками фракция, не оказывая фармакологического действия, возмещает удаленные из циркуляции молекулы активной свободной фракции. Конкуренция ЛС за связь с белками вызывает клинически значимые последствия, если связанная фракция больше 90%, фармакологическое действие сильное, а его терапевтическая широта незначительная. Более чем на 90% с белками связываются β -адреноблокаторы (анаприлин, пенбутолол), дифенин, нестероидные противовоспалительные средства, аминазин, трициклические антидепрессанты, дигитоксин, фуросемид, глибенкламид, сульфадиметоксин. Описаны случаи фатальной гипогликемии при вытеснении из комплекса с альбуминами противодиабетического средства — производного сульфонилмочевины глибенкламида под влиянием противомикробных сульфаниламидов; геморрагий при одновременном назначении антикоагулянтов непрямого действия и кислоты ацетилсалициловой; интоксикации сердечными гликозидами, наступающей вследствие вытеснения их хинидином из связи с белками крови.

Изменение проницаемости клеточных мембран:

— препараты инсулина повышают проницаемость мембран клеток для глюкозы и ионов кальция;

— препараты глюкокортикоидов уменьшают диффузию многих ЛС через капиллярную стенку;

— кофеин и эуфиллин повышают при менингококковом менингите проницаемость гематоэнцефалического барьера для препаратов пенициллина.

Расширение области распространения ЛС в органе:

— антиагреганты и низкомолекулярные плазмозаменители восстанавливают кровоток в капиллярах, что обеспечивает транспорт ЛС к клеткам, удаленным от центральных артерий;

— β_2 -адреномиметики, расширяя мелкие бронхи, способствуют поступлению в них других бронхорасширяющих средств (кромалина-натрия, ипратропия бромида), глюкокортикоидов (беклометазона, будесонида), местных анестетиков, антибиотиков.

3. Несовместимость при биотрансформации

В реакциях биотрансформации образуются метаболиты более полярные, чем исходные ЛС. Полярные метаболиты хуже растворяются в липидах, но обладают высокой растворимостью в воде, меньше подвергаются энтерогепатической циркуляции и реабсорбции в почечных канальцах. Эндобиотики подвергаются превращениям под влиянием специфических ферментов, осуществляющих метаболизм их эндогенных прототипов. Ксенобиотики используют для метаболизма ферменты с малой субстратной специфичностью, например, окисляются при участии цитохрома Р-

450, созданного в процессе эволюции 3,5 млрд лет тому назад, а также конъюгируют с глюкуроновой кислотой.

В результате биотрансформации не только изменяются химическое строение и активность ЛС, но и сами лекарства оказывают значительное влияние на функции ферментов их метаболизма. Индукторы в 3—4 раза ускоряют биотрансформацию, а ингибиторы ее замедляют. В настоящее время известно более 300 лекарственных средств со свойствами индукторов, как правило, это липофильные вещества с длительным периодом полужизни — фенobarбитал, противосудорожные препараты (бензонал, дифенин, карбамазепин), транквилизаторы, глюкокортикоиды, анаболические стероиды, тестостерон, антибиотики (гризеофульвин, рифампицин). Индукторы стимулируют синтез определенных изоферментов цитохрома Р-450, например, противосудорожные средства, глюкокортикоиды и рифампицин активируют изофермент 3А4 (табл. 3).

Таблица 3

Содержание изоферментов цитохрома Р-450 в печени человека, их вклад в окисление лекарственных средств, локализация в хромосомах, индукторы и ингибиторы

Изоферменты цитохрома Р-450	Содержание в печени, %	Вклад в окисление ЛС, %	Локус в хромосоме (первая цифра — номер хромосомы)	Индукторы	Ингибиторы
1A1	< 1	2,5	15q22-q24	Полициклические ароматические углеводороды (в легких преобразуются в канцерогенные метаболиты)	
1A2	13	8,2	15q22-qter	Фенобарбитал, гексамидин, дифенин, рифампицин, полициклические ароматические углеводороды, никотин	Амитриптилин, имипрамин, такрин, мексилетин, верапамил, дилтиазем, тиклопидин, эритромицин, кларитромицин, фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, энноксацин), препараты интерферона, фурацилин
1B1	< 1	Не установлен	2q22-q22	—	—
2A6	4	2,5	19q13.2	Фенобарбитал	Ритонавир
2B6	< 1	3,4	19q13.2	Фенобарбитал, гексамидин, дифенин	Орфенандрин
2C8	Не установлен	Не установлен	10q24.1	Фенобарбитал, гексамидин	Омепразол
2C9	18	15,8	10q24.1-24.3	Дифенин, рифампицин	Бутадион, диклофенак, кетопрофен, амиодарон, флувастатин, зафирлукаст, дисульфидрам, сульфаметоксазол, дапсон

2C18	Не установлен	Не установлен	Локус в хромосоме 10	—	Циметидин
2C19	но 1	8,3	10q24.1-24.3	Фенобарбитал, гексамидин, дифенин, рифампицин	Омепразол, имипрамин, флувоксамин, флуоксетин
2D6	2,5	18,8	22q13.1	—	Тиоридазин, галоперидол, имипрамин, кломипрамин, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, хинидин, пропафенон, амиодарон, циметидин
2E1	7	4,1	10q24.3qter	Этиловый спирт, пиразол, пиридин	Дисульфирам, ритонавир
3A4	28	34,1	7q22.1	Фенобарбитал, гексамидин, дифенин, карбамазепин, глюкокортикоиды, рифампицин, рифабутин, сульфинпразон	Флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, хинидин, дилтиазем, омепразол, циметидин, зафирлукаст, эритромицин, кларитромицин, азитромицин, флуконазол, итраконазол, клотримазол, индинавир, нефинавир, метронидазол
3A5		11	7q22.1	Фенобарбитал, гексамидин, дифенин, рифампицин	Кетоконазол, клотримазол, миконазол, метронидазол

Несовместимость возникает, когда индукторы ускоряют метаболизм ЛС, имеющих метаболический клиренс. Известны примеры уменьшения концентрации в крови и ослабления противосвертывающего

эффекта антикоагулянта варфарина у пациентов, получавших в период антикоагулянтной терапии фенобарбитал или рифампицин. После приема индукторов дозу варфарина приходилось значительно повышать для поддержания терапевтической концентрации.

После отмены индукторов метаболизм варфарина замедлялся, а содержание его в крови возрастало до уровня, приводящего к тяжелому геморрагическому состоянию, если вовремя не была проведена коррекция дозы.

Свойствами ингибиторов цитохрома Р-450 и глюкуронилтрансферазы обладают некоторые антидепрессанты, хинидин, циметидин, препараты женских половых гормонов, гормональные противозачаточные средства, противоопухолевые препараты, антибиотики левомицетин и эритромицин. Под влиянием ингибиторов действие ЛС, имеющих метаболический клиренс, усиливается и удлиняется, при этом возможно развитие токсических эффектов. Циметидин, замедляя инактивацию антикоагулянтов непрямого действия, повышает вероятность кровотечений.

Левомецетин потенцирует гипогликемию у больных сахарным диабетом, получающих глибенкламид.

К развитию несовместимости приводят также ингибиторы специфических ферментов метаболизма ЛС. Это может становиться причиной серьезных осложнений терапии. Так, антихолинэстеразные средства, снижая активность псевдохолинэстеразы, усиливают фармакологические эффекты местных анестетиков (новокаина, дикаина) и других сложных эфиров. Ингибиторы альдегиддегидрогеназы дисульфирам, метронидазол, нитрофураны пролонгируют токсическое действие уксусного альдегида. Такой эффект используют для сенсibilизирующей терапии хронического алкоголизма. Противоподагрическое средство — блокатор ксантиноксидазы аллопуринол может вызывать тяжелую интоксикацию азатиоприном и меркаптопурином, нарушая окисление этих антиметаболитов в неактивную 6-тиоуровую кислоту.

4. Несовместимость при экскреции

Выведение ЛС почками сопровождается развитием фармакокинетической несовместимости, если изменяется их реабсорбция из-за сдвига рН первичной мочи или возникает конкуренция за

связь с белками-переносчиками в процессе секреции в проксимальных извитых канальцах:

— препараты, ацидифицирующие мочу (кислоты аскорбиновая и ацетилсалициловая в больших дозах, аммония хлорид), стимулируют реабсорбцию ЛС — слабых кислот, увеличивая количество их нейтральных липофильных молекул, и, напротив, ослабляют реабсорбцию ЛС — слабых оснований, присутствующих при $\text{pH} > 7$ в виде растворимых в воде ионов (необходимо помнить, что N-ацетилированные метаболиты сульфаниламидов первого поколения — стрептоцида, сульфадимезина, норсульфазола — при кислой реакции мочи образуют нефротоксические микрокристаллы);

— препараты, алкализующие мочу (антацидные средства, диакарб), повышают реабсорбцию ЛС — слабых оснований и тормозят возврат в кровь ЛС — слабых кислот;

— по конкурентному принципу амиодарон, верапамил, нифедипин, спиронолактон тормозят в проксимальных канальцах секрецию дигоксина; индометацин, кислота ацетилсалициловая, пробенецид уменьшают секрецию фуросемида, тиазидов, пенициллинов и цефалоспоринов; фуросемид снижает почечный клиренс аминогликозидов и левомицетина;

— сердечные гликозиды восстанавливают у больных сердечной недостаточностью кровотоки в почках, что сопровождается ростом экскреции диуретиков с усилением их мочегонного эффекта.

Фармакодинамическая несовместимость

Основу фармакодинамической несовместимости составляет взаимодействие ЛС на уровне циторецепторов и метаболических систем клеток. В результате такого взаимодействия возникают синергизм и физиологический антагонизм ЛС.

1. Несовместимость вследствие синергизма ЛС

Суммированный синергизм — действие комбинации равно арифметической сумме эффектов комбинируемых ЛС; потенцированный синергизм

— действие комбинации превышает арифметическую сумму эффектов комбинируемых препаратов.

Превращение терапевтических эффектов в токсические, превышение предела работоспособности клеток и органов:

— сердечные гликозиды на фоне внутривенной инъекции кальция хлорида или систематического приема мочегонных средств, вызывающих гипокалиемию (диакарба, гидрохлортиазида, в меньшей степени — тиазидоподобных и сильнодействующих диуретиков), могут провоцировать тяжелую аритмию вплоть до фибрилляции желудочков;

— антибиотики широкого противомикробного спектра уменьшают продукцию витамина К кишечной микрофлорой, это усиливает противосвертывающий эффект антикоагулянтов непрямого действия с опасностью геморрагий;

— β -адреноблокаторы потенцируют гипогликемическое влияние противодиабетических средств, подавляя опосредованный β_2 -адренорецепторами гликогенолиз в печени и скелетных мышцах и гликонеогенез в печени;

— антихолинэстеразные средства пролонгируют паралич скелетных мышц, вызываемый деполаризующим миорелаксантом дитилином.

Извращение фармакологических эффектов:

— на фоне действия α -адреноблокаторов α -, β -адреномиметик адреналин дополнительно снижает артериальное давление, так как не способен возбуждать сосудосуживающие α -адренорецепторы артерий, оккупированные α -адреноблокаторами, но возбуждает свободные сосудорасширяющие β_2 -адренорецепторы артерий скелетных мышц;

— под влиянием антидепрессанта — необратимого ингибитора моноаминоксидазы ниаламида — симпатолитик резерпин вызывает сильное возбуждение ЦНС и повышает артериальное давление. Для понимания этих эффектов следует помнить, что при самостоятельном применении резерпин оказывает медленно наступающее седативное, антипсихотическое и гипотензивное

действие, обусловленное нарушением захвата норадреналина и дофамина в гранулы пресинаптических окончаний с постепенным дезаминированием нейромедиаторов моноаминоксидазой, в условиях блокады данного фермента нейромедиаторы накапливаются.

Усиление побочных эффектов ЛС

Частота побочных эффектов достигает 10—20% случаев фармакотерапии, 0,5—5% больных нуждаются в госпитализации из-за развития лекарственной болезни. Приведем лишь некоторые типичные примеры:

- при наркозе фторотаном препараты с β_1 -адреномиметическим эффектом — адреналин и норадреналин, введенные в вену для купирования сосудистого коллапса, вызывают фибрилляцию желудочков, механизм этого токсического действия — сенсibilизация β_1 -адренорецепторов сердца фторотаном;

- β -адреноблокаторы, блокаторы открытых кальциевых каналов сердца (верапамил, дилтиазем) и сердечные гликозиды взаимно усиливают вызываемые каждой фармакологической группой снижение частоты сердечных сокращений и атриовентрикулярной проводимости, особенно угнетение сердца выражено при вливании препаратов в вену;

- сильнодействующие мочегонные средства (фуросемид, буметанид, кислота этакриновая), изменяя электролитный состав эндолимфы внутреннего уха, потенцируют ототоксичность и вестибулотоксичность антибиотиков группы аминогликозидов;

- аминогликозиды, нарушающие кальцийзависимое выделение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, пролонгируют паралич дыхательной мускулатуры, вызываемый антидеполяризующими миорелаксантами — блокаторами никотиновых холинорецепторов скелетных мышц (тубокурарином-хлоридом, пипекурония бромидом, атракурия бесилатом, рокуронием, векурония бромидом, мивакурия хлоридом).

2. Несовместимость вследствие физиологического антагонизма ЛС

Физиологический антагонизм представляет собой взаимодействие ЛС, оказывающих разнонаправленное влияние на функции клеток и органов. Можно привести много примеров такого взаимодействия:

- бактериостатические антибиотики группы тетрациклина и левомицетина, препятствуя делению микробных клеток, ослабляют бактерицидный эффект пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов, нарушающих полимеризацию муреина в клеточной стенке размножающихся микроорганизмов;

- местные анестетики — эфиры *пара*-аминобензойной кислоты (новокаин, дикаин, анестезин) уменьшают противомикробное действие сульфаниламидов — антагонистов *пара*-аминобензойной кислоты в синтезе дигидрофолата;

- препараты леводопы, примененные для коррекции паркинсонизма, возникающего как побочный эффект нейролептиков, снижают антипсихотическое влияние последних, хотя и не устраняют двигательных расстройств;

- симпатолитик октадин (гуанетидина сульфат) нарушает транспорт эфедрина через пресинаптическую мембрану адренергических синапсов с ослаблением гипертензивного эффекта этого адреномиметика непрямого действия;

- нестероидные противовоспалительные средства — неселективные блокаторы циклооксигеназы (особенно индометацин и напроксен), подавляя синтез веществ с сосудорасширяющим и мочегонным влиянием — простагландина E_2 , препятствуют снижению артериального давления, наступающему при лечении антигипертензивными препаратами. В максимальной степени (на 20—70%) нестероидные противовоспалительные средства ослабляют гипотензивный и кардиопротективный эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а также они усиливают вызываемую ИАПФ гиперкалиемию. Слабее выражен антагонизм между антигипертензивными средствами и селективными блокаторами циклооксигеназы-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб).

Казалось бы, врач ни при каких обстоятельствах не назначит ЛС — конкурентные антагонисты (агонист и антагонист одних и тех же циторепторов). На самом деле такое встречается. Известен случай, когда врач скорой помощи ввел больному под кожу атропин для купирования спастической непроходимости кишечника, но при этом развился тяжелый глаукоматозный криз. Выяснилось, что больной страдает закрытоугольной глаукомой и поддерживает нормальное внутриглазное давление постоянной инстилляцией в глаз пилокарпина. М-холиноблокатор атропин как третичный амин хорошо проникает из крови в среды глаза и обладает аффинитетом к М₃-холинорецепторам в 1000 раз большим, чем аффинитет пилокарпина. У больного наступила блокада М₃-холинорецепторов с последующим расширением зрачков, утолщением радужки и ухудшением оттока внутриглазной жидкости через угол передней камеры глаза.

Разумеется, в обзорной лекции невозможно рассмотреть все ситуации, когда возникает фармакологическая несовместимость. Мы отметили лишь наиболее актуальные аспекты нежелательного взаимодействия ЛС. Детальную информацию можно получить в специальных справочниках и с помощью соответствующих компьютерных программ.

Литература

1. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ. М.: Медицина, 1991.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Издание 2-е. М.: Универсум Паблишинг, 1997.
3. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров. Издание 2-е. Томск: STT, 2001.
4. Венгеровский А.И. Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства. Томск: Изд-во ТГУ, 2002.
5. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зулпанец И.А., Хоменко В.Н. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Харьков: Мегаполис, 2002.
6. Катцунг Б. Базисная и клиническая фармакология. Т. 1 и 2. СПб.: Невский диалект, 1998.
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.
8. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика, 1996.
9. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. Издание 3-е. СПб.: Фолиант, 2002.
10. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. М.: Бионика, 2002.
11. Станева-Стойчева Д., Стойчев Ц. Лекарственные взаимодействия. Ташкент, 1990.
12. Харкевич Д.А. Фармакология. Издание 6-е. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.
13. Цурко В.В., Преображенский Д.В., Обухова О.А. Взаимодействие нестероидных противовоспалительных препаратов с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у больных ревматическими заболеваниями // Терапевтический архив. 2003. № 5. С. 64—70.
14. Энциклопедия лекарств: Регистр лекарственных средств России. Издание 10-е. М., 2003.

Поступила в редакцию 10.07.2003 г.