

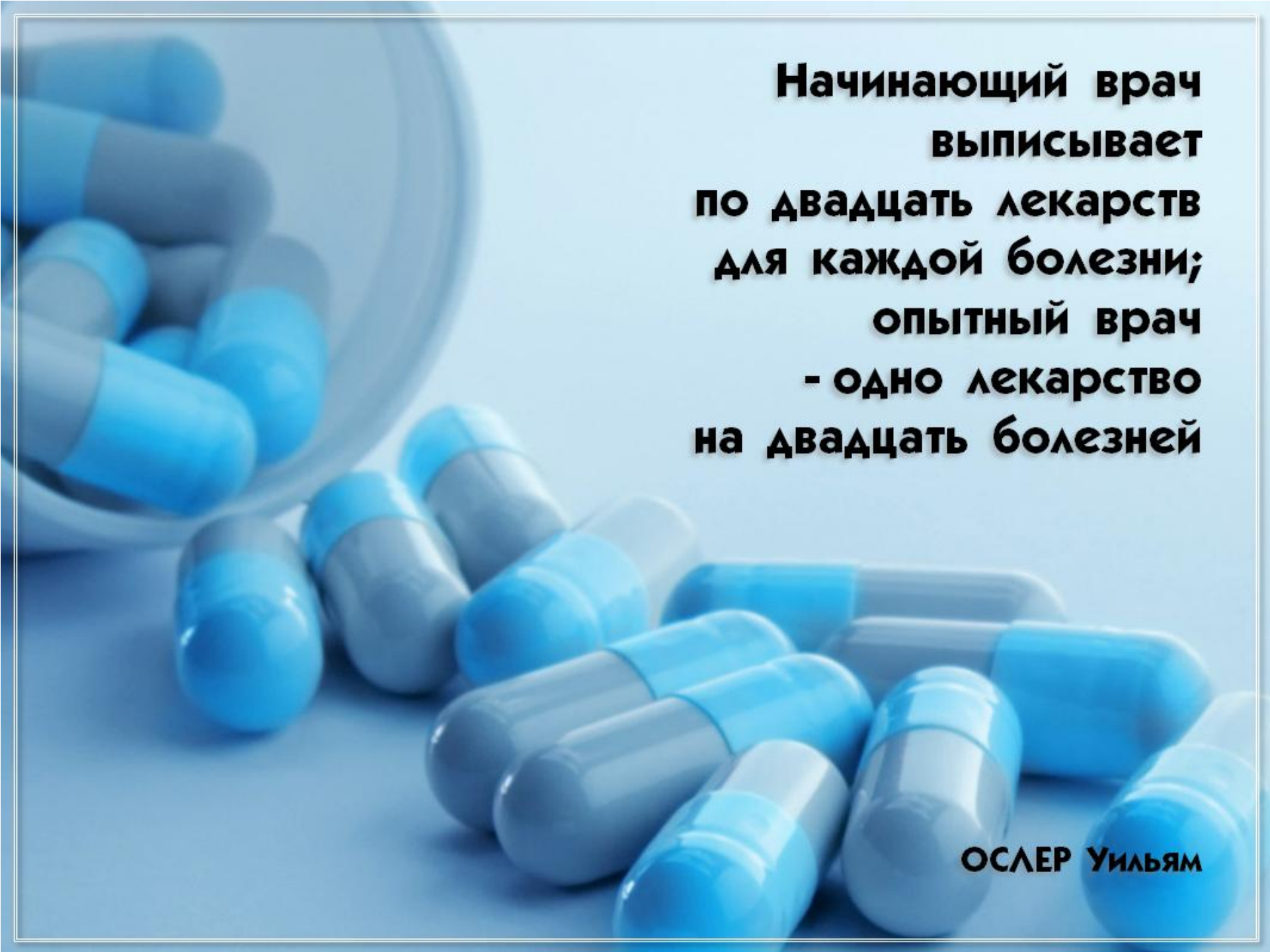
Взаимодействие лекарственных средств

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



**Начинающий врач
выписывает
по двадцать лекарств
для каждой болезни;
опытный врач
- одно лекарство
на двадцать болезней**

ОСЛЕР Уильям

Взаимодействие лекарственных средств

- ∅ Рациональная фармакотерапия, основана на знании взаимодействия ЛС.
- ∅ В практическом здравоохранении врач ежедневно сталкивается с вопросами взаимодействия ЛС.
- ∅ По данным ВОЗ в настоящее время широко применяется около 2000 ЛС, если провести математические расчеты возможных комбинации взаимодействия ЛС, то число получится равное $64 \cdot 10^{18}$ степени (то есть 64 с 18 нулями).
- ∅ В то же время вопросы взаимодействия ЛС не учитываются при назначении фармакотерапии.

Взаимодействие лекарственных средств

Определение

- ∅ **Взаимодействие лекарственных средств - это изменение фармакологического эффекта одного препарата при воздействии на него различных сил или другого лекарственного средства.**
- ∅ **Это может привести либо к усилению, либо к ослаблению действия препарата, появлению токсичности одного или обоих препаратов.**

Взаимодействие лекарственных средств

∅ **Взаимодействие двух препаратов более выражено в тех случаях, когда один из них имеет узкий терапевтический диапазон (например, трициклические антидепрессанты, литий, противосудорожные нормотимические средства).**

Взаимодействие лекарственных средств

- ∅ Механизм взаимодействия в одних случаях понятен, а само взаимодействие легко предсказуемо (например, усугубление угнетающего влияния транквилизаторов на ЦНС под действием алкоголя).
- ∅ Нередко, однако, взаимодействие лекарственных средств предсказать невозможно, и оно выявляется случайно или при крупных клинических испытаниях (так было установлено, что хлоралгидрат усиливает действие непрямых антикоагулянтов).
- ∅ Непредвиденное взаимодействие лекарственных средств может привести к тяжелым осложнениям, вплоть до смертельного исхода.

Взаимодействие лекарственных средств

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое

Экстракорпоральное

Интракорпоральное

Фармакологическое

Фармакодинамическое

Фармакокинетическое

Взаимодействие лекарственных средств

- ∅ **Фармацевтическое взаимодействие связано с фармацевтической несовместимостью лекарств в процессе их изготовления или хранения, а также при смешивании в одном шприце.**
- ∅ **При этом имевшаяся ранее фармакологическая активность у препаратов снижается или исчезает, а иногда появляются даже новые, токсические свойства.**

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

- ∅ Феномен адсорбции;
- ∅ Физическое взаимодействие:
 - температурный фактор;
 - образование преципитатов;
 - воздействие солнечного света.
- ∅ Химическое взаимодействие:
 - окисление;
 - образование неактивных соединений.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Феномен адсорбции

- ∅ **Адсорбция** - концентрирование вещества из окружающей среды на поверхности твердого тела (адсорбента).
- ∅ **Снижение терапевтической активности комбинации лекарственных препаратов может быть обусловлено феноменом адсорбции, в результате которого происходит образование стойких физико-химических комплексов, лишенных фармакологической активности.**
- ∅ **Этот феномен особенно заметен в комбинациях включающие грубые части растений (листья, корни, корневища), или изготовленных из них порошках (в данном случае они являются адсорбентами). Особенно хорошо сорбируются алколоиды.**
- ∅ **Поэтому становится понятным малая эффективность микстур на основе настоя и корня валерианы, намного действеннее в этом отношении таблетки валерианы.**

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Физическое взаимодействие:

- ∅ Температурное воздействие как нагревание и так замораживание может приводить к инаktivации препаратов (вакцин).

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Физическое взаимодействие:

∅ Образование преципитатов. (Использование инсулина).

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Физическое взаимодействие:

- ∅ Фотонестабильность (действие солнечного света). (Инъекционные фторхинолоны).

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Химическое взаимодействие.

∅ Химическое взаимодействие может происходить как вне организма, так и внутри организма.

В процессе химического взаимодействия ЛС наиболее часто преобладают:

- ∅ реакции окисления;
- ∅ распада;
- ∅ гидролиза;
- ∅ взаимной нейтрализации;
- ∅ двойного обмена.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Химическое взаимодействие.

Примером экстракорпорального химического взаимодействия является:

- ∅ окислением на воздухе различных химических веществ в основе содержащих жир;
- ∅ ацетилсалициловая кислота, аскорбиновая кислота может взаимодействовать с ингредиентами которые входят в состав порошков и вызывать нейтрализацию ингредиентов,
- ∅ глюкоза являясь окислителем может разрушать лактонное кольцо сердечных гликозидов строфантовой группы.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое экстракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Химическое взаимодействие.

Примером экстракорпорального химического взаимодействия является:

- ∅ Разведение антибактериальных лекарственных препаратов;**
- ∅ Проблемы совместимости амфотерицина В и растворов содержащих электролиты.**

Взаимодействие лекарственных средств

Фармацевтическое интракорпоральное взаимодействие лекарственных средств

Химическое взаимодействие.

- ∅ Интракорпоральное химическое взаимодействие может быть положительным:
- ∅ Использование унитиола при лечении отравлении мышьяком, висмутом, ртутью (свинец не связывает).
- ∅ Натрия тиосульфата при взаимодействии с мышьяком, ртутью, свинца образует нетоксические соединения сульфиты, которые удаляются из организма.

Взаимодействие лекарственных средств

- ∅ Фармакологическое взаимодействие лекарств связано с изменениями их фармакокинетики, фармакодинамики или основано на химическом и физико-химическом взаимодействии в средах организма.
- ∅ При этом лекарственные препараты могут взаимодействовать друг с другом на любом этапе прохождения их через организм больного: при всасывании, в транспортной фазе, в процессе метаболизма, а также экскреции (фармакокинетическое взаимодействие).

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- ∅ **Фармакокинетические взаимодействия - изменение одной или нескольких характеристик объекта: всасывания, распределения, метаболизма или экскреции.**
- ∅ **Такие типы взаимодействия обычно определяются следующими параметрами: концентрация в сыворотке, период полувыведения, связывание с белками, количество в крови свободного препарата, и скорость и количество экскретируемого препарата.**

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- ∅ Изменение всасывания ЛС в ЖКТ;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за счет торможения биотрансформации лекарств в печени;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек;

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- ∅ Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- ∅ Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- ∅ Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- ∅ Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- ∅ Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- ∅ Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- Ø **Первейшая задача врача на данном этапе, как уберечь ЛС от возможного разрушения и видоизменения в желудке и кишечнике при приеме препарата через рот.**

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- ∅ Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- ∅ Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- ∅ Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- ∅ Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- ∅ Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- ∅ Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- ∅ Изменение снижение рН желудочного сока – (замедление и уменьшение всасывания жирорастворимых препаратов – гризеофульвина, итраконазола).**
- ∅ Повышение кислотности желудочного сока – (разрушение кислотонеустойчивых антибактериальных препаратов – эритромицина).**

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- ∅ **Изменения нормальной кислотности желудка при использовании антацидов, антагонистов гистаминовых рецепторов второго типа, блокаторов протонной помпы и сукральфата также может влиять на биодоступность лекарственных препаратов, поскольку это меняет их растворимость в желудочном содержимом. Некоторые препараты, например, кетоконазол, практически не всасываются (90% препарата), если принимаются вместе с фамотидином.**
- ∅ **В противоположность этому, изменение рН желудочного содержимого при приеме антацидов повышают всасывание глибутида примерно на 25%.**

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

∅ Наиболее часто задаваемый вопрос пациентами – до еды или после еды принимать ЛС?

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- ∅ Прохождение большинства ЛС через слизистую оболочку пищеварительного тракта определяется их растворимостью в липидах и ионизацией.
- ∅ Если препарат является слабой кислотой, то в кислой среде он будет находиться главным образом в неионизированном виде и лучше проникать через биологические мембраны, поэтому его надо назначить внутрь после еды, когда содержимое желудка максимально кислое.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- ∅ Лекарство, являющееся слабым основанием, правильнее назначать внутрь до еды (за 1-1,5 ч) или спустя 1,5-2 ч после еды, когда кислотность содержимого желудка минимальна.
- ∅ Важно учитывать наличие у больных нарушений кислотности (гипер или гипоацидные состояния), а также возрастные особенности .

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- ∅ Показатели рН, в желудке на высоте секреции соляной кислоты составляет:
- ∅ у детей месячного возраста 5,8;
- ∅ в возрасте 3-7 мес. около 5;
- ∅ 8-9 мес. ~ 4,5;
- ∅ к 3 годам — 1,5-2,5, как у взрослых.
- ∅ Содержимое кишечника имеет слабощелочную реакцию (7,3-7,6).

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- ∅ рН женского молока 6,4-6,7;
- ∅ рН слюны — 5,4-6,7;
- ∅ рН мочи — 4,5 (утром) — 7,4 (вечером) у старших детей и взрослых;
- ∅ рН клеток скелетных мышц 6,7-6,8;
- ∅ рН на поверхности кожи — 5,5;
- ∅ рН в очагах воспаления и некроза — кислая среда.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

∅ рН женского молока 6,4-6,7;

∅ ЛС — слабое основание, попав в женское молоко, диссоциирует, что препятствует его возврату в кровь, и происходит его кумуляция в молоке, что представляет опасность при кормлении ребенка грудью.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- ∅ рН мочи — 4,5 (утром) — 7,4 (вечером) у старших детей и взрослых;
- ∅ Лекарственное средство — слабая кислота, попав в мочу, имеющую кислую реакцию (утром), будет лучше реабсорбироваться, что, с одной стороны, может способствовать его задержке в организме, а с другой — уменьшать время нахождения препарата в моче, что нежелательно, если речь идет об использовании противомикробного препарата при инфекции мочевыделительной системы.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

∅ Кроме того, лекарства — слабые кислоты лучше заливать кислыми растворами, а слабые основания — щелочными минеральными водами или молоком, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка и поступление его содержимого в двенадцатиперстную кишку.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- Ø **Слабые кислоты** - ампициллин, ацетилсалициловая к-та, бутамид, дифенин, дихлотиазид, ибупрофен, кромолин натрия, леводопа, метилдофа, метотрексат, парацетомол, сульфадiazин, теofilлин, фенобарбитал, фуросемид, хлорпропамид, этакриновая к-та, этаминал натрия.
- Ø **Слабые щелочи** – адреналин, амилорид, аминазин, анаприлин, апрессин, атропин, димедрол, изадрин, имизин, кодеин, лидокаин, мезатон, морфин, новокаин, новокаиnamид, норадреналина гидротартрат, октадин, пентозацин, пиндолол, сибазон, седуксен, diaзепам, скополамин, тербуталин, фенамин, хинидин, хлозепид, эфедрин

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- ∅ Большое влияние на показатели биодоступности ЛС оказывает пища,
- ∅ Большинство фруктовых и овощных соков содержат органические кислоты поэтому неустойчивые к кислотам антибиотики (эритромицин, препараты пенициллина) и многие другие ЛС не рекомендуют запивать кислыми соками.
- ∅ Обилие жиров в пище замедляет и уменьшает всасывание из пищеварительного канала многих ЛС (амоксциллина, атенолола).

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.

- ∅ Различные сыры и изделия из печени богаты предшественниками норадреналина – тирамином и дофамином.
- ∅ Вследствие этого данные продукты резко повышают действие антидепрессантов - ингибиторов МАО (моноаминооксидазы) (ипразида, трансамина, ниаламида).
- ∅ Возникающий при этом сырный синдром характеризуется резким повышением артериального давления вплоть до гипертонического криза.

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- ∅ Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- ∅ **Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.**
- ∅ Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- ∅ Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- ∅ Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- ∅ Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.

- ∅ К хелатообразователям относят перорально вводимые препараты освобождающие ионы кальция (глутаминат, пангамат, лактат, глюконат кальция); ионы магния (панангин, аспаркам, магния окись, магния сульфат) и алюминия (альмагель).**
- ∅ Эти лекарственные препараты достаточно легко образуют комплексы с сердечными гликозидами, непрямыми антикоагулянтами, сульфаниламидами, тироксином, линкомицином, тетрациклином, изониазидом, бутадионом и салицилатами, заметно ограничивая ценность препаратов.**

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.

- ∅ Молоко и молочные продукты обесценивают применение тетрациклина и пенициллина, так как эти препараты образует хелатные соединения с кальцием содержащимся в данных продуктах.**
- ∅ Молоко добавленное в чай или кофе связывает до 40 % кофеина, поэтому практически лишены возбуждающего эффекта.**

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.

∅ Этих видов взаимодействия можно избежать, если между приемом лекарственных препаратов сделать промежуток не менее 2-4 часов.

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- ∅ Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого - изменения объема, состава, вязкости и осмотического давления.
- ∅ Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- ∅ **Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.**
- ∅ Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- ∅ Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- ∅ Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.

- ∅ Антибактериальные препараты оказывают токсическое действие на слизистую кишечника, что приводит к ухудшению всасывания дигоксина, препаратов железа, фолатов и витамина В₁₂.

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- ∅ Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- ∅ Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- ∅ Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
- ∅ **Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.**
- ∅ Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- ∅ Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.

∅ Лекарственные препараты могут менять кровоток через внутренние органы (обычно они его снижают – адреномиметики, холиноблокаторы, а также состояние организма - ХСН).

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- ∅ Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- ∅ Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- ∅ Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- ∅ Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- ∅ Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.

- ∅ Изменения бактериальной флоры, возникающие в результате действия антибиотиков, могут влиять на всасывание некоторых лекарственных средств, которые не полностью всасываются в тонкой кишке, или препаратов, которые после всасывания секретируются обратно в тонкую кишку. Так, например, могут взаимодействовать оральные контрацептивы и антибиотики.
- ∅ В результате может снижаться концентрация эстрогенов из-за того, что уменьшается количество бактерий, необходимых для кишечно-печеночной циркуляции эстрогенов.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.

- ∅ Метаболизм ЛС может происходить не только в печени, но и в стенке кишки, почках и легких.
- ∅ Некоторые вещества претерпевают биотрансформацию и становятся более активными, чем до нее.
- ∅ Валцикловир → ацикловир + валин.

ПРИМЕРЫ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПРАКТИКЕ ОИТ,

ДАЮЩИХ АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ

ПРЕПАРАТ / МЕТАБОЛИТ

- Ø Адриаамицин (доксорубицин) / Адриаамицинол
- Ø Аллопуринол / Аллоксантин, оксипуринол
- Ø Амтриптилин / Нортриптилин
- Ø Карбамазепин / Карбамазепин-10-11-эпоксид
- Ø Цефалотин / Десацетилцефалотин
- Ø Хлорпромазин / 7-гидрохлорпромазин
- Ø Клоназепам / 7-аминоклоназепам
- Ø Кодеин Морфин / норкодеин
- Ø Диазепам / N-диметилдiazепам, оксазепам, N-метилоразепам
- Ø Флуразепам / N-дезалкилфлуразепам, флуразепам N-1 этанол
- Ø Имипрамин / Дезипрамин
- Ø Лидокаин / Моноэтилглицинэксилдид, глицинэксилдид
- Ø Нитропруссид / Тиоцианат
- Ø Преднизон / Преднизолон
- Ø Примидон / Фенобарбитал
- Ø Новокаинамид / N- ацетилновокаинамид
- Ø Пропранолол / 4-гидроксипропранолол
- Ø Хинидин / 2-Гидроххинидин
- Ø Тиоридазин / Мезоридазин

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

- ∅ Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого.
- ∅ Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- ∅ Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта.
Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт.
- ∅ Изменения пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой.
- ∅ Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

- ∅ Изменения скорости опорожнения желудка - большинство препаратов плохо всасывается в желудке, поэтому замедление эвакуации содержимого из желудка может оказать определенное влияние на скорость всасывания.**

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

- ∅ Усиление моторики при диарее и назначении трудно всасывающихся лекарственных средств, может существенно снизить как скорость всасывания, так и концентрацию препарата в крови.**
- ∅ Замедление моторики снижает скорость всасывания и не влияет на количество препарата, попавшего в кровь.**

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ

Изменения моторики желудочно-кишечного тракта.

- ∅ Взаимодействие наркотических анальгетиков (морфин, пентазоцин) значительно замедляют опорожнение желудка, уменьшая всасывание противоаритмических препаратов.**
- ∅ Метоклопромид ускоряет всасывание парацетомола, этанола, сибазона, анаприлина, лития, и увеличивает степень всасывания леводопы.**
- ∅ Группа слабительных препаратов уменьшает всасывание всех питательных веществ, в том числе и препаратов. (бисакодил, вазелтовое масло, наполнители).**

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- ∅ **Изменение всасывания ЛС в ЖКТ;**
- ∅ **Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком;**
- ∅ **Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени;**
- ∅ **Фармакокинетическое взаимодействие за счет торможения биотрансформации лекарств в печени;**
- ∅ **Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек;**

Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком

- ∅ После того, как лекарство всосалось, оно должно добраться до рецепторов – мишеней в органах и тканях.
- ∅ Множество препаратов имеют высокое сродство к белкам.
- ∅ Если это препараты - кислоты, то они связываются с альбумином плазмы, а если это вещества – основания, то они в основном будут связываться с альфа – 1 кислым гликопротеином.
- ∅ Разрыв связи с белками происходит в том случае, если в крови оказывается препарат с более высоким сродством к белкам. Такой препарат вытеснит с белка своего конкурента, обладающего меньшим сродством к белкам.

Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком

- ∅ Этот относительно часто встречающийся вид взаимодействий лекарственных средств приводит к увеличению свободной, или активной фракции того препарата, который хуже связывается с белками, тем самым усиливая его действие.
- ∅ Возможность развития взаимодействия с отрицательным эффектом возрастает, когда один из препаратов имеет небольшой объем распределения, низкую терапевтическую дозу или начинает быстро действовать. Чем меньше объем распределения препарата, тем больше повышение его концентрации в плазме.
- ∅ Это взаимодействие обычно кратковременно, поскольку препарат быстро подвергается метаболизму и экскреции.

Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком

∅ Вытеснение 10 % препарата из связи с белком, увеличивает свободную фракцию в плазме крови на 50-100%, поэтому очень важно учитывать связь с белком.

Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком

- ∅ Усиление эффекта дифенина – вальпроатом натрия (депакин, конвулекс), бутадионом, салицилатами.
- ∅ Салицилаты и сульфаниламиды потенцируют действие метотрексата, противодиабетических средств назначаемых внутрь.
- ∅ Хинидин, который назначают больному, получающему дигоксин. В результате значительно повышается концентрация дигоксина, поскольку хинидин вытесняет его из периферических тканей и снижает клиренс.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- ∅ **Изменение всасывания ЛС в ЖКТ;**
- ∅ **Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком;**
- ∅ **Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени;**
- ∅ **Фармакокинетическое взаимодействие за счет торможения биотрансформации лекарств в печени;**
- ∅ **Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек;**

Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени

- ∅ Усиление биотрансформации и снижение эффективности антикоагулянтов, дифенина, барбитуратов, дезипрамина, дигитоксина, алпреналола, бутадиона, кортикостероидов, противозачаточных средств возможно, при одновременном применении лекарств стимуляторов микросомальных ферментов печени: барбитуратов (фенобарбитала), дифенина, гексамедина, карбамазепина, глутатимида, рифампицина, этанола (при хроническом употреблении).
- ∅ Кроме данных препаратов к ферментоиндукторам относят хлоралгидрат, психотропные (аминазин, мепротан, ниаламид), противогистаминные (димедрол), анальгетические (бутадион).

Ускорение метаболизма и индукция ферментов

- Ø Барбитураты/варфарин
- Ø Барбитураты/дигитоксин
- Ø Барбитураты/фенитоин
- Ø Барбитураты/кортизон
- Ø Барбитураты/теофиллин
- Ø Карбамазепин / варфарин
- Ø Карбамазепин/фенитоин
- Ø Фенитоин/хинидин
- Ø Рифампицин/варфарин
- Ø Рифампицин/ циклоспорин
- Ø Рифампицин/ глюкокортикоиды
- Ø Рифампицин/ кетоконазол
- Ø Рифампицин/метадон
- Ø Рифампицин/фенитоин
- Ø Рифампицин/верапамил

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- ∅ Изменение всасывания ЛС в ЖКТ;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за счет торможения биотрансформации лекарств в печени;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек;

Замедление метаболизма или ингибирование ферментов

- Ø Леомицетин/ фенобарбитал
- Ø Леомицетин/ толбутамид
- Ø Циметидин/теофиллин
- Ø Циметидин/варфарин
- Ø Цитметидин/диазепам
- Ø Цитметидин/пароксетин
- Ø Ципрофлоксацин/ теофиллин
- Ø Дилтиазем/циклоспорин
- Ø Эритромицин/ карбамазепин
- Ø Эритромицин/теофиллин
- Ø Этанол/фенобарбитал
- Ø Метопролол/лидокаин
- Ø Кетоконазол/цизаприд
- Ø Кетоконазол/мидазолам
- Ø Метронидазол/варфарин
- Ø Никардипин/ циклоспорин
- Ø Пропранолол/лидокаин
- Ø Пропранолол/теофиллин
- Ø Пропоксифен/ диоксепин
- Ø Пропоксифен/фенитоин
- Ø Ранитидин/теофиллин
- Ø Сульфтиамин/ карбамазепин
- Ø Тиобендазол/теофиллин
- Ø Тиоридазин/фенитоин

Субстраты — БМКК, индукторы и ингибиторы цитохрома 3А4 (Michaletts E.L., 1998)

Субстраты— БМКК			
Амлодипин Фелодипин	Исрадипин Нифедипин Никардипин	Нисолдипин Нитрендипин Дилтиазем	Верапамил Мибефрадил
Индукторы			
Карбамазепин Дексаметазон Глюкокортикоиды	Фенобарбитал Фенилбутазон Фенитоин	Примидон Рифабутин Рифампин	Сульфинпиразон
Ингибиторы			
Амиодарон Анастразол Циметидин Кларитромицин Клотримазол Даназол Делавирдин Дилтиазем Эритромицин Зилеутон Гестоден	Флуконазол Флуоксетин Флувоксамин Сок грейпфрута Индинавир Интраконазол Кетоназол Метронидазол Азитромицин Мибефрадил	Миконазол Нефазодон Нелфинавир Невирапин Норфлуоксетин Омепразол Пароксетин Пропоксифен Ципрофлоксацин Зафирлукаст	Хинидин Ранитидин Ритонавир Саквинавир Сертиндол Троглитазон Тролеандомицин Зафирлукаст

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетические взаимодействия лекарственных средств

- ∅ Изменение всасывания ЛС в ЖКТ;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за счет вытеснения из связи с белком;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за счет стимуляции биотрансформации лекарств в печени;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за счет торможения биотрансформации лекарств в печени;
- ∅ Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек;

Фармакокинетическое взаимодействие за активную секрецию в канальцах почек

- ∅ Салицилаты, пробенецид и сульфаниламиды тормозят экскрецию метотрексата.
- ∅ Фуросемид снижает почечный клиренс гентамицина и цефалоридина.
- ∅ Развитию мочегонного действия тиазидов, фуросемида препятствует бутадион и индометацин.
- ∅ Почечная экскреция фенамина, эфедрина, хинидина возрастает в кислой среде мочи после приема больших доз аскорбиновой кислоты, и наоборот почечная экскреция салицилатов, барбитуратов возрастает в щелочной среде после терапии антацидами.

Взаимодействие лекарственных средств

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

- ∅ Фармакодинамические лекарственные взаимодействия исследованы гораздо хуже, чем фармакокинетические.
- ∅ Эти взаимодействия развиваются, когда одновременно назначается два лекарственных препарата с суммационным или антагонистическим эффектом на клеточном, физиологическом или физико-химическом уровне.
- ∅ Хотя этот тип взаимодействий часто используется в терапевтических целях, могут быть и нежелательные результаты.

Фармакологическое взаимодействие лекарственных средств

- ∅ Фармакодинамическое взаимодействие отражает изменение вызываемых каждым препаратом в отдельности процессов, связанных с реализацией эффекта.
- ∅ Иначе говоря, фармакодинамический тип взаимодействия основан на особенностях изменений механизмов и локализации действия используемых лекарственных средств, их основных эффектов.
- ∅ Если лекарственные вещества действуют в отношении эффекта однонаправленно - это препараты синергисты (син - вместе, эрго - работа).
- ∅ Если лекарственные вещества действуют в отношении эффекта разнонаправленно, то есть в данном случае одно лекарственное средство препятствует действию другого - это препараты антагонисты.
- ∅ Таким образом, синергизм сопровождается усилением конечного эффекта. Как правило, эти лекарственные вещества действуют на одни и те же рецепторы. Выделяют 2 варианта синергизма:

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Выделяют 2 варианта синергизма:

- Ø **Эффекты совпадают по принципу простой суммы. Суммированный (или аддитивный, - лат. - additio - прибавление). Эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Суммация ($1 + 1 = 2$)**
- Ø **Феномен суммации возникает при использовании препаратов одной и той же фармакологической группы. Благодаря общности фармакологического эффекта и химической близости, такие вещества взаимодействуют с рецепторами одной и той же группы и в сочетании вовлекают большее количество одноименных рецепторов, чем объясняется усиление эффекта.**

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Выделяют 2 варианта синергизма:

∅ Суммация ($1 + 1 = 2$)

∅ Обычно сочетание веществ дает удвоенный эффект, а при сочетании полудоз получается эффект одной дозы одного препарата.

∅ Примером может служить таблетки асфена - состоящего из ацетилсалициловой кислоты 0,25 и фенацетина 0,15 действие данного препарат достаточно известно, а препарат лишен раздражающего действия ацетилсалициловой кислоты и токсического действия фенацетина.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Выделяют 2 варианта синергизма:

- ∅ Второй вариант синергизма -**
потенцирование или усиление эффекта.
- ∅ Феномен потенцирования возникает при**
использовании препаратов относящихся к
разным фармакологическим группам, но
действующих однонаправленно.
- ∅ Соответственно когда при введении двух**
веществ общий эффект превышает сумму
эффектов обоих средств.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Выделяют 2 варианта синергизма:

- ∅ Потенцирование или усиление эффекта.
- ∅ Примером может служить комбинация препарата папаверина гидрохлорида с платифиллином. Оба вещества спазмолитика, но с разным механизмом действия.
- ∅ Папаверин – алколоид прямого миотропного действия, он расслабляет гладкую мускулатуры путем непосредственного влияния на тонус гладкомышечного волокна. Платифиллин из группы М-холиноблокаторов, вступая в связь с холинорецепторами блокирует их, и устраняет влияние парасимпатической нервной системы.
- ∅ В качестве примера можно привести взаимодействие нейролептиков (аминазин) и средств для наркоза, взаимодействие антибиотиков и противомикробных сульфаниламидов.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Антагонизм лекарственных средств.

- Ø Прямой (истинный антагонизм);
- Ø Частичный неполный антагонизм;
- Ø Конкурентного антагонизма;
- Ø Косвенный антагонизм.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Антагонизм лекарственных средств.

∅ **Истинный антагонизм – ослабление или полное устранение эффектов основного вещества другими одновременно.**

∅ **Примером может быть применение атропина сульфата при отравлении мухоморами.**

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Антагонизм лекарственных средств.

- ∅ **Частичный неполный антагонизм – устранение или ослабление одного или нескольких эффектов основного вещества под влиянием других ЛС.**
- ∅ **Примером может быть применение морфина и атропина. Морфин в качестве обезболивающего средства, данное использование может вызывать урежение дыхания, сердечных сокращений и может возникнуть рвота, данные эффекты возникают из-за холиномиметической активности морфина, поэтому назначение атропина не будет вызывать снижение анальгезирующего действия, а будет приводить к блокаде только М-холинорецепторов и нивелировать побочные эффекты морфина.**

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Антагонизм лекарственных средств.

- Ø Феномен конкурентного антагонизма – это феномен когда в организме циркулируют два вещества близкие по своей химической природе и пространственной структуре. Благодаря близости структуры оба вещества могут связываться с одними и теми же рецепторами. В результате этого между обоими ЛС возникает своеобразная борьба за обладание данным рецептором.
- Ø Примером конкурентного взаимодействия может служить взаимоотношения между морфином и налорфином – веществом применяемым при остром отравлении морфином.
- Ø Примером конкурентного антагонизма может быть конкуренция между естественным метаболитом человеческого тела и ЛС. Примером может служить (меркаптопурин, фторурацил) они являясь структурными аналогами естественных метаболитов (пуриновых и пиримидиновых оснований) конкурируют с ними и вызывают нарушения белкового обмена, столь ценного для быстроделющихся клеток.

Фармакодинамическое взаимодействие
лекарственных средств

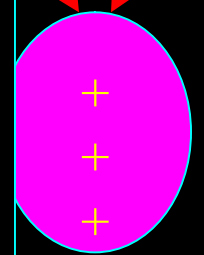
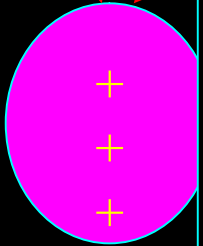
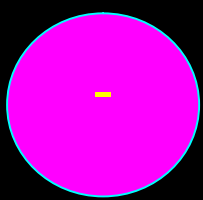
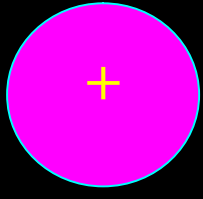
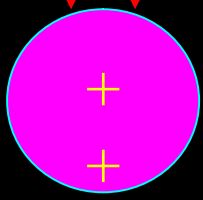
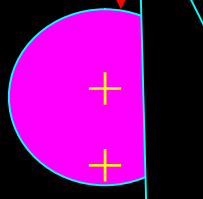
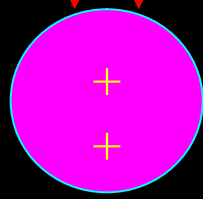
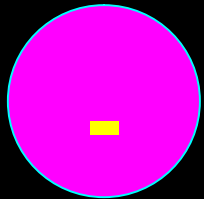
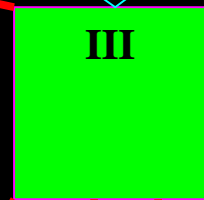
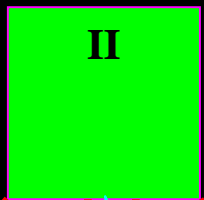
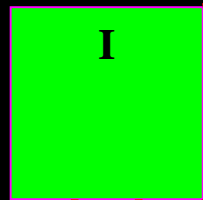
Антагонизм лекарственных средств.

- ∅ Косвенный антагонизм – предполагается, что они действуют на различные фармакорепторы и действуют при этом целенаправленно.
- ∅ Примером данного взаимодействия может служить отравление стрихнином, который замыкает вставочные нейроны спинного мозга, вызывая тем самым судорожные приступы. Миорелаксанты блокируют проводимость мионевральных синусов и прекращают судороги.
- ∅ По сходным причинам нельзя вводить аминазин с адреналином, поскольку первый снижает сосудосуживающее влияние второго.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки во время митоза.
Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы (тиенам, меропенем), монобактамы (азтреонам), ристомицин, гликопептидные препараты (ванкомицин, тейкопланин).

Антибиотики, нарушающие синтез белков и нуклеиновых кислот.
Левомецетин, тетрациклин, линкозамиды, макролиды, рифампицин, фузидин, гризеофульвин, аминогликозиды, гликопептиды.



Антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны.
Полимиксин, полиеновые препараты (нистатин, леворин, амфотерецин В), аминогликозиды (канамицин, гентамин, нетилмицин), гликопептиды.

КОМБИНАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ∅ При совместном назначении антибиотиков из I группы возникает синергизм по типу суммации ($1+1=2$).
- ∅ Препараты I группы можно комбинировать с препаратами II группы, при этом происходит потенцирование их эффектов ($1+1=3$), но нельзя с препаратами III группы, которые нарушают деление микробных клеток.
- ∅ Антибиотики II группы можно комбинировать друг с другом и с препаратами I и III групп. Однако все эти препараты токсичны, и суммация терапевтического эффекта вызовет суммацию токсического действия.
- ∅ Антибиотики III группы можно комбинировать друг с другом, если они влияют на различные субъединицы рибосом, при этом происходит суммация эффектов. В противном случае антогонизм ($1+1=0.75$).

КОМБИНАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Субъединицы рибосом.

- ∅ Левомецетин - 50 S субъединица
- ∅ Линкомицин - 50 S субъединица
- ∅ Эритромицин - 50 S субъединица
- ∅ Азитромицин - 50 S субъединица
- ∅ Рокситромицин - 50 S субъединица
- ∅ Фузидин - 50 S субъединица
- ∅ Гентамицин - 30 S субъединица
- ∅ Тетрациклин - 30 S субъединица

КОМБИНАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ∅ I, II группы препаратов - бактерицидные препараты, эффект наступает через 1-2 дня, курс лечения 7 дней.
- ∅ III группа - бактериостатики, эффект наступает на 3-4 день, курс лечения составляет 10-14 дней.

с: G:\инсталляции

задачи для файлов и папок

- Создать новую папку
- Опубликовать папку в вебе
- Открыть общий доступ к этой папке

Другие места

- Инсталляции (G:)
- Мои документы
- Общие документы
- Мой компьютер
- Сетевое окружение

Подробнее

инсталляции

Папка с файлами

Изменен: 24 июня 2007 г., 23:39

Имя	Размер	Тип	Изменен
Nero 5.5.10.35		Папка с файлами	20.05.2005 15:47
Office 11 rus		Папка с файлами	20.05.2005 21:52
Quicktime Pro v6.5.1		Папка с файлами	04.10.2006 21:18
Sony Sound Forge 7.0		Папка с файлами	16.05.2006 18:55
STATISTICA 60		Папка с файлами	25.09.2005 22:01
Widcodec		Папка с файлами	22.01.2007 22:23
Virtual CD V5.0.2 Rus		Папка с файлами	02.11.2005 20:39
WHONET4		Папка с файлами	07.11.2006 20:23
winamp		Папка с файлами	02.11.2005 20:51
WinDVD Platinum 5.1.5.15 Rus		Папка с файлами	15.04.2006 13:40
WinRAR3.30		Папка с файлами	24.10.2005 21:13
X		Папка с файлами	08.09.2006 23:49
ABC		Папка с файлами	02.04.2007 21:54
Автоматизированная база д...		Папка с файлами	17.05.2006 18:48
антивирусник новый		Папка с файлами	15.01.2007 21:28
Биостатистика		Папка с файлами	19.02.2007 15:20
дрова под мать		Папка с файлами	15.01.2007 22:07
Игры		Папка с файлами	06.01.2006 22:33
ИНСТАЛЯЦИИ ФОТИК		Папка с файлами	02.01.2006 20:38
конвертирование pdf		Папка с файлами	01.12.2006 1:32
новые кодеки		Папка с файлами	15.12.2006 21:55
Отчет ВОЗ		Папка с файлами	23.02.2007 19:23
Скринсейверы		Папка с файлами	16.01.2007 0:07
Телефоны		Папка с файлами	22.09.2006 22:50
ТЕЛЕФОНЫ(БАЗА)		Папка с файлами	13.03.2007 23:26
Установки сканера		Папка с файлами	20.05.2005 23:14
XGTC		Папка с файлами	22.09.2006 22:49
Шансы из интернета		Папка с файлами	02.04.2007 22:01
10946_anti_autorun	104 КБ	Приложение	25.02.2007 9:32
20060517160718-Giza-Beta-1...	14 278 КБ	Приложение	05.09.2006 0:56
interaction_	288 КБ	Приложение	03.05.2007 23:20
mvSysInfo	397 КБ	Приложение	12.04.2001 4:58
Partition Magic pro v 8.0 rus	36 354 КБ	Архив WinRAR	16.08.2005 16:19
Partition Expert rus	15 965 КБ	Архив WinRAR	17.08.2006 15:25
vzaimod	1 852 КБ	Приложение	17.06.2006 21:16





Взаимодействие лекарственных препаратов (ver 1.0.0.0 b)




База данных Обратная связь Справка Выход

Строка поиска препарата в базе (по МНН)

 Добавить в список

 Удалить из списка

 Отчистить список


 Произвести расчет

Список добавленных препаратов

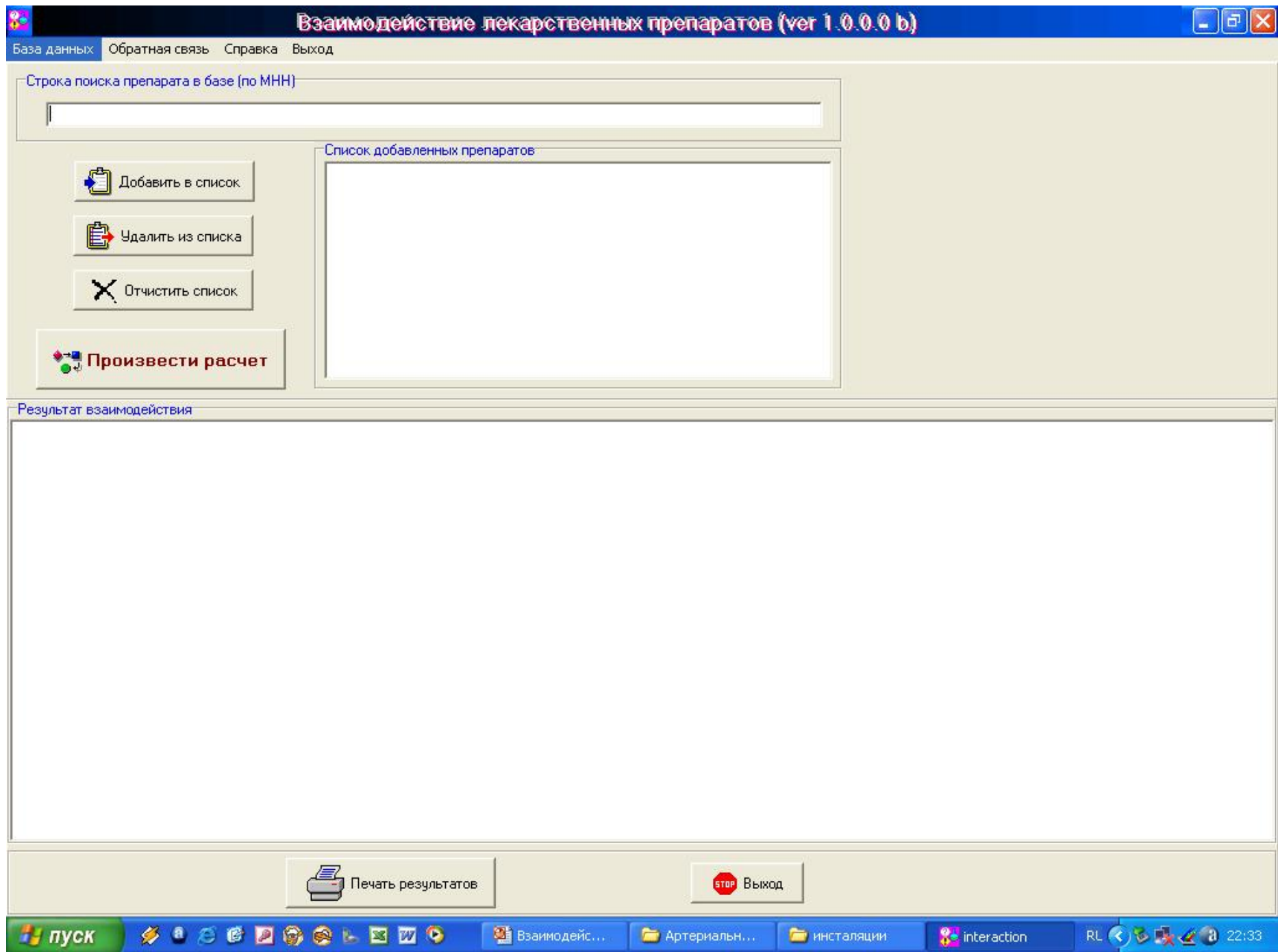
--

Результат взаимодействия

--

 Печать результатов

 Выход



- Лекарственных средств (локальная)
- Синхронизация с интернетом

Добавить в список

Удалить из списка

Отчистить список

Произвести расчет

Список добавленных препаратов

Empty list area for added drugs.

Результат взаимодействия

Large empty area for interaction results.

Печать результатов

Выход

Поиск препарата в базе (по МНН)

Список добавленных препаратов

База данных препаратов

Поиск:

Препарат 1	Препарат 2	Эффект	Др
▶ Азатиоприн	Аллопуринол	Эффекты азатиоприна усилены с увеличением токсичности, следует снизить до	
Азатиоприн	Вакцины, живые	Избегать использования живых вакцин на фоне азатиоприна (нарушение имму	
Азатиоприн	Варфарин	Антикоагулянтный эффект, возможно, снижен	
Азатиоприн	Рифампицин	Производитель сообщает о взаимодействии (вероятно отторжение транспланта	
Азатиоприн	Сульфаметоксазол + Триметоприм	Высокий риск гематотоксического действия	
Азатиоприн	Сульфасалазин	Вероятно повышен риск лейкопении	
Азатиоприн	Триметоприм	Повышен риск гематотоксического действия	
Азатиоприн	Фенитоин	Снижение всасывания фенитоина	
Азитромицин	Антациды	Снижена абсорбция азитромицина	
Азитромицин	Артемизинин + Лумефантрин	Исключить совместное применение	
Азитромицин	Варфарин	Вероятно повышен антикоагулянтный эффект варфарина	
Азитромицин	Дигоксин	Эффект дигоксина вероятно повышен	
Азитромицин	Ритонавир	Плазменные концентрации циклоспорина вероятно повышены	
Азитромицин	Циклоспорин	Плазменные концентрации азитромицина вероятно повышены	
Азитромицин	Эрготамин	Повышен риск эрготизма - исключить совместное применение	
Алкоголь	Амилорид	Усиленный гипотензивный эффект	
Алкоголь	Амитриптилин	Усиленный седативный эффект	
Алкоголь	Атенолол	Усиленный гипотензивный эффект	
Алкоголь	Ацетазоламид	Усиленный гипотензивный эффект	

Количество сигнатур: 2691 Количество препаратов: 201
 Закрыть

Печать результатов

Выход

юка поиска препарата в базе (по МНН)

Список добавленных препаратов

База данных препаратов
✕

Поиск:

Препарат 1	Препарат 1	Эффект	Др
▶ Эритромицин	Артеметер + Лумефантрин	Производитель артеметера с лумефантрином советует исключить совместное	
Эритромицин	Вальпроевая кислота	Метаболизм вальпроевой кислоты, возможно, подавлен (повышение concentra	
Эритромицин	Варфарин	Усиленный антикоагулянтный эффект	
Эритромицин	Гидрокортизон	Эритромицин, возможно, ингибирует метаболизм гидрокортизона	
Эритромицин	Дексаметазон	Эритромицин, возможно, подавляет метаболизм дексаметазона	
Эритромицин	Дигоксин	Усиление эффекта дигоксина	
Эритромицин	Карбамазепин	Повышение концентрации в плазме карбамазепина	
Эритромицин	Преднизолон	Эритромицин, возможно, ингибирует метаболизм преднизолона	
Эритромицин	Ритонавир	Вероятно увеличение концентрации в плазме ритонавира	
Эритромицин	Теofilлин	Подавление метаболизма теofilлина (повышение концентрации в плазме теof	
Эритромицин	Циклоспорин	Повышение концентрации в плазме циклоспорина (ингибирование метаболизм	
Эритромицин	Эрготамин	Повышен риск эрготизма (следует избегать совместного применения)	
Этинилэстрадиол	*	*	Контрацепти
Этопозид	Вакцины, живые	Избегать использования живых вакцин на фоне этопозида (нарушение иммунн	
Этосуксимид	Амитриптилин	Антагонизм (снижение судорожного порога)	
Этосуксимид	Вальпроевая кислота	Вероятно усиление токсичности без соответствующего увеличения противозпи.	
Этосуксимид	Галоперидол	Антагонизм (снижение судорожного порога)	
Этосуксимид	Изониазид	Метаболизм этосуксимида подавлен (повышение концентрации в плазме этосу	
Этосуксимид	Карбамазепин	Вероятно усиление токсичности без соответствующего увеличения противозпи.	
Этосуксимид	Кломипрамин	Антагонизм (снижение судорожного порога)	

Количество сигнатур: 2691 Количество препаратов: 201
✕ Закрыть

Печать результатов

Выход

**Нужно помнить,
что многие медицинские книги
содержат ошибки**

Клавдий Гален

