

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА
ФАКУЛЬТЕТ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ

ВЗАЄМОДІЯ ТА ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

для проведення лабораторних занять з курсу

ОДЕСА
ОНУ
2021

УДК 573.7:612.603

Рекомендовано вченою радою
факультету хімії та фармації ОНУ імені І. І. Мечникова.
Протокол № 9 від 17.03.2021 р.

Укладачі:

Л. В. Еберле, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків;

А. О. Кобернік, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків;

І. І. Романовська, доктор біологічних наук, професор, завідувач лабораторії фізико-хімічних основ біотехнології Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України

Рецензенти:

В. Б. Ларіонов доктор біологічних наук, завідувач лабораторії фізико-хімічної фармакології відділу медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України;

О. І. Грицук доктор медичних наук, завідувач кафедри фармакології та технології ліків ОНУ імені І.І. Мечникова.

Л. В. Еберле

Взаємодія та побічна дія ліків : метод. вказівки/
Л. В. Еберле, А. О. Кобернік, І. І. Романовська. – Одеса : Одес.
нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. – 37 с.

Методичні вказівки для проведення лабораторних занять з курсу «Взаємодія та побічна дія ліків» призначені для засвоєння студентами теоретичних основ і механізмів взаємодій лікарських препаратів при їх комбінованому введенні *in vivo* і *in vitro*, придбання практичних умінь і навичок, необхідних для формування наукового світогляду майбутнього фахівця.

УДК 573.7:612.603

© Еберле Л. В., Кобернік А. О., Романовська І.І. 2021
© Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, 2021

ЗМІСТ

ВСТУП	5
Тема 1. Фармацевтична взаємодія лікарських засобів. Фізична і фізико-хімічна несумісність ліків	6
Лабораторна робота 1. Визначення адсорбційної активності білої глини і активованого вугілля за метиленовим синім.....	7
Тема 2. Фармацевтична та біофармацевтична взаємодія лікарських засобів. Хімічна несумісність ліків.....	10
Лабораторна робота 2. Хімічна несумісність ліків.....	11
2.1. Реакції обміну.....	11
2.2. Реакції комплексоутворення.....	12
2.3. Окислювально-відновні реакції.....	13
Тема 3. Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів.....	16
Лабораторна робота 3. Фармакокінетична взаємодія ліків.....	18
3.1. Вивчення пререзорбтивної взаємодії ліків.....	18
3.2. Вивчення взаємодії лікарських засобів у процесі резорбції.....	20
3.3. Взаємодія ліків з медикаментами – індукторами та інгібіторами мікросомальних ферментів печінки.....	21
Тема 4. Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів.....	25
Лабораторна робота 4. Фармакодинамічний синергізм і антагонізм лікарських засобів.....	27
4.1. Пролонгування алкоголем снодійного ефекту зопіклону... ..	27
4.2. Антагонізм алкоголю і кофеїн-бензоата натрію	28

Тема 5. Фармакологічна взаємодія ліків у антидотній терапії....	31
Лабораторна робота 5. Визначення фармакологічної	
взаємодії ліків при проведенні антидотної терапії.....	32
5.1. Взаємодія натрію тіосульфату з йодом.....	32
5.2. Реакція хлориду кальцію з фторидами.....	32
5.3. Зв'язування таніном еуфіліну.....	33
5.4. Інактивація свинцю тетацином кальцію.....	33
5.5. Осадження іонів срібла натрію хлоридом.....	34
5.6. Гостре отруєння інсуліном та допомога при ньому..	34
Список літератури	36

ВСТУП

Взаємодія лікарських засобів – це зміна їхньої ефективності та безпечності при одночасному або послідовному застосуванні з іншими лікарськими засобами або ксенобіотиком, їжею, алкоголем, курінням тощо.

При одночасному призначенні декількох лікарських засобів можлива їх взаємодія один з одним, що призводить до зміни вираженості і характеру основного ефекту, його тривалості, а також до посилення або ослаблення побічних і токсичних впливів деяких препаратів.

Взаємодію лікарських засобів зазвичай поділяють на фармакологічну і фармацевтичну. Фармакологічна взаємодія заснована на зміні фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських засобів, хімічній і фізико-хімічній взаємодії лікарських засобів в організмі.

Фармацевтична взаємодія пов'язана з комбінаціями різних лікарських засобів, нерідко використовуються для посилення або поєднання ефектів, корисних в медичній практиці. Разом з тим при поєднанні речовин може виникати і несприятлива взаємодія, яка позначається як несумісність лікарських засобів. Виявляється несумісність ослабленням, повною втратою або зміною характеру фармакотерапевтичного ефекту або посиленням побічної та токсичної дії. Це відбувається при одночасному призначенні двох або більше лікарських засобів (фармакологічна несумісність). Несумісність можлива також при виготовленні та зберіганні комбінованих препаратів (фармацевтична несумісність).

Несприятлива взаємодія при поєднанні лікарських речовин визначається як несумісність лікарських засобів.

Тема 1. ФАРМАЦЕВТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ФІЗИЧНА І ФІЗИКО-ХІМІЧНА НЕСУМІСНІСТЬ ЛІКІВ

В основу фармацевтичної взаємодії ліків, що відбувається поза організмом (*in vitro*) у процесі виготовлення лікарських форм, лежить фізична, фізико-хімічна та хімічна взаємодія. Фізико-хімічна взаємодія виявляється і на рівні фармакокінетичної взаємодії в організмі (біофармацевтична взаємодія), наприклад, дія комплексонів при отруєнні важкими металами.

Недостатні знання про взаємодію ліків можуть привести до їх фармацевтичної несумісності: фізичної, фізико-хімічної або хімічної.

Фізична несумісність зумовлена: недостатньою розчинністю, леткістю інгредієнтів, взаєморозплавленням чи відволожуванням. Фізична несумісність, що виявляється в процесі виготовлення, або зберігання лікарської форми, полягає у зміні агрегатного стану та інших фізичних властивостей препаратів.

Причинами фізичної несумісності є: зміна чи погіршення розчинності лікарських засобів, несумісність рідин, незмішуваність компонентів лікарського препарату, що можливо при одночасному призначенні олій та водних розчинів, гліцерину, вазеліну й гліцерину та ін.; відволожування і розплавлення порошків, процеси адсорбції (адсорбція алкалоїдів, глікозидів, антибіотиків та ін. лікарських речовин активованим вугіллям, білою глиною, нітратом вісмуту, карбонатом кальцію). Явища адсорбції зовні не проявляються, тому візуально визначити їх неможливо.

У процесі готування або зберігання твердих лікарських форм у результаті взаємодії лікарських засобів, що містяться у них, можуть утворюватися евтектичні суміші, вибухові суміші, а також суміші, що легко розпадаються.

Евтектичні суміші (антипірин- натрію саліцилат, -резорцин, -тимол; еуфілін, -амідопірин, -дибазол, -димедрол; фенол -антипірин, -камфора, -резорцин) утворюються внаслідок того, що температура плавлення суміші виявляється нижче температури плавлення її складових.

Вибухові та легкозаймисті суміші утворюються при розтиранні сильних окислювачів (калію перманганат, хромовий ангідрид, йод і ін.) з відновниками (сірка, глюкоза, гліцерин).

Суміші, що легко розкладаються, утворюються, наприклад, при одночасному прописуванні ртуті монохлориду з органічними речовинами: цукром, сахарином, спиртом етиловим та ін.

Фізико-хімічна несумісність включає утворення міцелярних асоціацій, хемосорбцію, коагуляцію.

Лабораторна робота 1. Визначення адсорбційної активності білої глини і активованого вугілля за метиленовим синім

Наводимо приклад фізичної несумісності лікарських речовин:

Rp.: Methyleni coerulei

Bolus albae 0,4

M.f. pulve

D.t.d. N. 10

D.S. По 1 порошку 3 рази на день.

Біла глина (а також вугілля активоване) адсорбує метиленовий синій. Десорбція ж в організмі проходить важко і не повністю.

Реактиви та устаткування: Глина біла – 0,2 г, вугілля активоване – 0,2 г, вода дистильована, розчин А метиленового синього (концентрація 1500 мг/дм³); колби конічні, місткістю 25 см³; мірні колби, місткістю 100см³; піпетки; штатив для пробірок; пробірки; папір

фільтрувальний лабораторний; лійки скляні; терези аналітичні; мішалка магнітна; спектрофотометр *Ulab 102*.

Хід роботи

Готують розчин метиленового синього (концентрація 3 мг/дм³): у мірну колбу місткістю 100 см³ вносять 0,2 см³ розчину А метиленового синього (концентрація 1500 мг/дм³) і об'єм доводять водою до мітки при температурі $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Зважують по 0,2 г білої глини та активованого вугілля, відповідно вносять у дві конічні колби місткістю 25 см³, додають по 10 см³ розчину А метиленового синього (концентрація 1500 мг/дм³) і перемішують на магнітній мішалці протягом 15 хв.

Після перемішування суспензію фільтрують двічі крізь складчастий паперовий фільтр. Після того визначають оптичну густину кожного прозорого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 664 нм. Як контрольний розчин застосовують дистильовану воду.

За отриманим значення оптичної густини, користуючись калібрувальним графіком, визначають залишкову концентрацію метиленового синього у прозорому розчині.

Побудова калібрувального графіка

Для побудови калібрувального графіка готують розчини різної концентрації відповідно до таблиці 1.

Оптичну густину вимірюють на спектрофотометрі *Ulab 102* при довжині хвилі 664 нм у кюветах товщиною 10 мм. Як контрольний розчин застосовують дистильовану воду. Калібрувальний графік будують у координатах залежності оптичної густини від концентрації. Будують пряму за правилом найменших квадратів і визначають рівняння прямої виду:

$$y = ax + B,$$

де: y – оптична густина, D ;

x – концентрація речовини, мг/дм³;

а та b – коефіцієнти прямої.

Побудову графіка проводять за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Т а б л и ц я 1

Побудова калібрувального графіка для визначення концентрації метиленового синього

№ проби	Розчин Б метиленового синього, см ³	Дистильована вода, см ³	Концентрація отриманого розчину, мг/дм ³	Оптична густина, D
1	1	9	0,3	
2	2	8	0,6	
3	3	7	0,9	
4	4	6	1,2	
5	5	5	1,5	
6	6	4	1,8	
7	7	3	2,1	
8	8	2	2,4	
9	9	1	2,7	
10	10	—	3,0	

Адсорбційну активність (А) активованого вугілля і білої глини розраховують за формулою:

$$A = (C_0 - C_1) \cdot 0,01/m,$$

де: C_0 – початкова концентрація метиленового синього, мг/дм³;

C_1 – концентрація розчину після контакту з вугіллям і глиною, мг/дм³;

m – маса наважки препарату, г;

0,01 – об'єм розчину метиленового синього, взятого для освітлення, дм³.

До протоколу записують хід роботи, отримані результати та роблять висновки.

Тема 2. ФАРМАЦЕВТИЧНА ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ХІМІЧНА НЕСУМІСНІСТЬ ЛІКІВ

Хімічна взаємодія між компонентами ліків може відбуватися у всіх лікарських формах, але найчастіше в рідких ліках у результаті реакцій обміну, комплексоутворення, нейтралізації, окислення-відновлення, гідролізу. Найчастіше хімічна несумісність виявляється в процесі приготування або зберігання тієї чи іншої лікарської форми, але хімічна взаємодія ліків може відбуватися й *in vivo* (біофармацевтична взаємодія). Зміни, в результаті взаємодії у рідкому середовищі, розрізняються між собою. У більшості випадків вони супроводжуються легкодоступними для спостереження зовнішніми проявами (зміна кольору, поява осаду й ін.). Однак хімічні реакції у ліках не завжди проходять з видимими зовнішніми змінами.

Хімічно несумісні сполучення можна розділити на такі основні групи:

1. Зміна кольору ліків.
2. Утворення в ліках осаду, зміна запаху ліків і виділення газів.
3. Зміни, що відбуваються без видимих зовнішніх ознак.

Прикладами даного виду несумісності можуть бути: окислення солей алкалоїдів калію перманганатом, нейтралізація солей лугами і навпаки, осадження алкалоїдів дубильними речовинами, або розчином йоду в калії йодиді. Глікозиди і препарати, що їх містять гідролітично розщеплюються під впливом кислот або рідин, реагуючих за кислотним типом; або ж лугів, чи рідин лужного характеру; руйнуються під впливом сильних окислювачів, йодних солей; із солями важких металів (срібла нітрат) утворюють осад.

Бензилпеніцилін, що містить нестійке β -лактамне кільце, легко гідролізується під дією кислот (аскорбінової), розчину тіаміну хлориду і лугів, важких металів та деяких спиртів.

Луги і рідини лужного характеру, є несумісними з кислотами або

рідинами кислотного характеру, тому що при їх взаємодії відбувається нейтралізація й солеутворення; із солями важких металів (утворюється гідроксид важкого металу, що випадає в осад); із солями алкалоїдів, із глікозидами.

Кислоти не можна виписувати із глікозидами, із солями важких металів (утвориться осад), із білковими речовинами, із лугами та рідинами лужного характеру.

Солі важких металів несумісні з лугами, сильними кислотами, алкалоїдами, дубильними речовинами (утворення осаду), білками.

Сполуки ртуті несумісні з хлористими сполуками, тому що при їх взаємодії утворюється високотоксичний ртуті дихлорид (сулема).

Лабораторна робота № 2. Хімічна несумісність ліків

2.1. Реакції обміну

Наводимо приклад рецепту хімічної несумісності лікарських засобів:

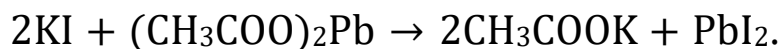
Rp.: Unguenti Kalii iodide 30,0

Solutions Plumbi subacetati 2,0

D.t.d. N. 1

M.D.S. ung.

При змішуванні мазі калію йодиду з розчином ацетату свинцю вона набуває яскраво-жовтого кольору у результаті утворення йодиду свинцю:



Реактиви та устаткування. Калію йодид - 0,01 г, свинцю ацетат - 0,01 г, гліцерин, терези аналітичні, порцелянова ступка з товкачиком.

Хід роботи

До 0,01 г калію йодиду додають кілька крапель гліцерину і ретельно розтирають у порцеляновій ступці. Потім додають 0,01 г

ацетату свинцю, перемішують. Спостерігають зміну кольору суміші.

До протоколу записують хід роботи, результати спостережень та висновки.

2.2. Реакції комплексоутворення

2.2.1. Взаємодія ізоніазиду з сульфатом міді

Наводимо приклади рецептів хімічно-несумісних препаратів при їх комбінованому застосуванні:

Rp.: Tab. Isoniazidi 0,3 N. 100

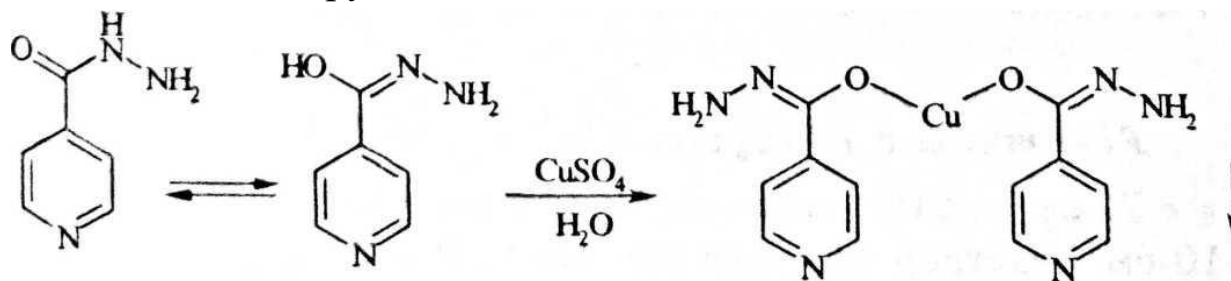
D.S. по 1 пігулці 2-3 рази в день протягом 1-ї доби,
потім по 2-3 пігулки в один прийом.

Rp.: Cupri sulfati 0,5

Aq. Destill. 50 ml

M.D.S. По 15 крапель 3 рази на день після їжі.

У результаті взаємодії ізоніазиду з сульфатом міді утворюється осад блакитного кольору:



Реактиви та устаткування. Ізоніазид – 0,05 г, розчин сульфату міді 10 % – 1 cm^3 , вода дистильована, штатив з пробірками, піпетки з грушею, водяна баня.

Хід роботи

Розчиняють 0,05 г ізоніазиду в 5 cm^3 дистильованої води, додають 1 cm^3 розчину сульфату міді. Спостерігають утворення осаду.

У протоколі записують хід роботи, результати спостережень та висновки.

2.2.2. Взаємодія саліцилата натрію з іонами заліза

Наводимо приклади рецептів хімічно несумісних препаратів при їх комбінованому застосуванні:

Rp.: Tab. Natrii salicylati 0,25 N. 20

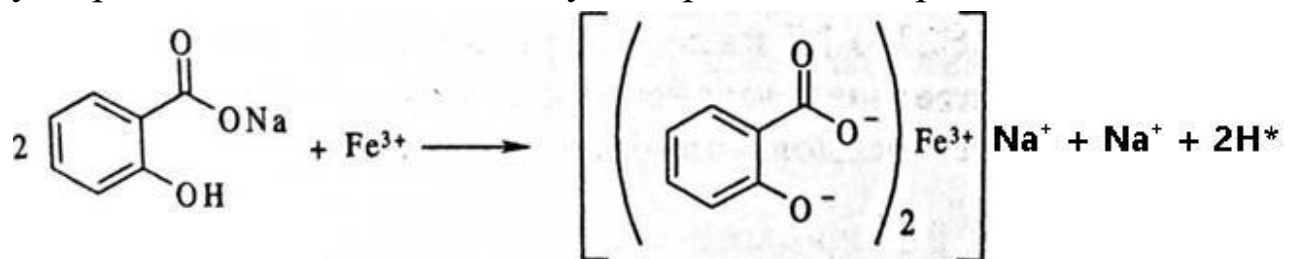
D.S. по 1 пігулці 3-4 рази на день після їжі

Rp.: Ferrosi sulfati 0,5

D.t.d. N. 20 incaps. gelat.

D.S. По 1 капсулі 3 рази на день після їжі.

При комбінованому застосуванні саліцилата натрію з препаратами, що містять іони заліза (при залізодефіцитних анеміях) при $\text{pH} > 4$ утворюються комплексні сполуки червоного забарвлення.



Реактиви та устаткування. Кислота саліцилова – 0,1 г, вода дистильована – 10 см³, розчин хлориду заліза(III) 3 %-й, розчин NaOH 1 моль/дм³ – 10 см³, терези аналітичні, штатив з пробірками, піпетки с грушею.

Хід роботи

Розчиняють 0,1 г саліцилової кислоти в 10 см³ розчину їдкогонатру і додають 3-5 крапель розчину хлориду заліза(III). Спостерігають забарвлення розчину.

До протоколу записують хід роботи, результати спостережень та висновки.

2.3. Окислювально-відновні реакції

Окислювально-відновні реакції, що протікають із зміною ступеня окислення атомів, що входять до складу реагуючих речовин

переважають як у живій, так і в неживій природі. У результаті реакцій окислення-відновлення при взаємодії лікарських речовин спостерігається утворення осадів, зміна запаху ліків і виділення газоподібних речовин.

2.3.1. Взаємодія натрію тіосульфату із соляною кислотою

Наводимо приклад рецепта хімічної несумісності лікарських препаратів:

Rp.: Natrii thiosulfate

Acidi hydrochloride dilute aa, 25,0

Aquae distillatae 200,0

M.D.S. Зовнішнє

У результаті взаємодії натрію тіосульфату і соляної кислоти:



утворюється осад сірки і з'являється запах сірчастого ангідриду.

Реактиви та устаткування. Натрію тіосульфат – 0,2 г, соляна кислота (розвед., 1:5) – 2 см³, терези аналітичні, штатив з пробірками, піпетки з грушею.

Хід роботи

До 0,2 г натрію тіосульфату додають 2 см³ соляної кислоти, перемішують, спостерігають за ходом реакції.

До протоколу записують хід роботи, результати спостережень та висновки.

2.3.2. Взаємодія папаверину гідрохлориду з нітритом натрію

Приклад рецепта хімічної несумісності лікарських препаратів:

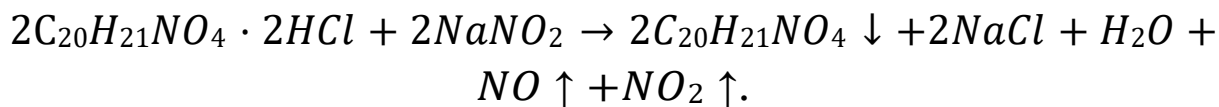
Rp.: Natrii nitriti 1,0

Papaverini hydrochloridi 0,5

Aquae destillatae 200,0

M. D. S. По 1 ст. ложці 3 рази на день.

Між інгредієнтами відбувається наступна взаємодія:



Ліки набувають неприємного запаху оксидів азоту, крім того, в осад випадає основа папаверину. Ця взаємодія відбувається і у порошках. Порошки жовтіють і набувають запаху оксидів азоту.

Реактиви та устаткування. Пігулка папаверину гідрохлориду 0,04 г, натрію нітрит - 0,3 г, вода дистильована; терези аналітичні, колба плоскодонна місткістю 50 см³, циліндр місткістю 25 см³, лійка, фільтрувальний папір, штатив з пробірками, піпетка з грушею.

Хід роботи

У плоскодонну колбу вносять пігулку папаверину гідрохлориду і розчиняють її в 20 см³ води при нагріванні. Потім фільтрують крізь складчастий фільтр і змішують з розчином 0,3 г натрію нітриту в 3 см³ води.

У протоколі записують хід роботи, результати спостережень та висновки.

2.3.3. Взаємодія нітриту натрію із соляною кислотою

Наводимо приклад рецепта хімічної несумісності лікарських препаратів:

Rp. Natrii nitriti 2,0

Acidi hydrochlorici diluti 5,0

Tincturae Strichnini 4,0

Aquae destillatae 20,0

M. D. S. По 20 крапель 3 рази на день.

Між інгредієнтами лікарських засобів відбувається наступна взаємодія:



У результаті реакції виділяються червоно-бурі пари оксидів азоту з

неприємним запахом.

Реактиви та устаткування. Натрію нітрит - 0,3 г, соляна кислота (розвед., 1:5) - 2 см³, вода дистильована; терези аналітичні, штатив з пробірками, піпетки з грушею.

Хід роботи

Розчиняють 0,3 г натрію нітриту в 3 см³ води. Потім додають 2 см³ соляної кислоти.

Записують хід роботи, результати спостережень і висновки.

Тема 3. ФАРМАКОКІНЕТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Взаємодію називають фармакокінетичною, якщо під впливом одного лікарського засобу змінюється концентрація в крові іншого медикаменту, чи його метаболіту.

Розрізняють наступні види фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів:

- у місці потрапляння до організму,
- у процесі всмоктування (резорбції) в організмі,
- під час розподілу,
- під час біотрансформації (метаболізму),
- у процесі екскреції.

Взаємодія лікарських засобів може відбуватися в місці надходження до організму та на етапі всмоктування речовин, що може змінюватися через різні причини. У травному тракті можливе зв'язування речовин адсорбентами (активованим вугіллям, білою глиною), аніонообмінними смолами (холестираміном), утворення сполук (тетрациклінів з іонами кальцію, магнію, заліза, алюмінію). Уся ця взаємодія перешкоджає всмоктуванню медикаментів і зменшує їх фармакологічний ефект.

На процеси всмоктування впливає перистальтика травного тракту, наприклад, підвищення метоклопрамідом перистальтики кишечника знижує всмоктування, повільно резорбуючого серцевого глікозиду дигоксину, а М-холіноблокатор - атропін, зменшуючи перистальтику, сприяє його резорбції.

Швидкість всмоктування залежить від рН середовища: змінюючи реакцію травних соків, можливо впливати на швидкість і повноту абсорбцію слабокислих і слабо лужних сполук. При зниженні ступеня іонізації таких речовин підвищується їх ліпофільність, що сприяє їх всмоктуванню.

При зміні якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника під дією антибактеріальних засобів знижується синтез вітаміну К у товстому кишечнику, в результаті чого потенціюється дія пероральних антикоагулянтів.

На всмоктування може впливати пригнічення активності ферментів. Так, протиепілептичний препарат дифенін, інгібуючи фолатдекон'югазу, порушує всмоктування фолієвої кислоти з харчових продуктів.

Взаємодія речовин можлива на етапі їх транспорту білками крові, у цьому випадку одна речовина витісняє іншу з місць зв'язування з альбумінами плазми крові. Наприклад, протизапальні препарати бутадіон та індометацин, вивільняючи з комплексу з білками плазми крові, антикоагулянти кумаринової групи, підвищують їх концентрацію, що може призвести до кровотечі. Аналогічно, бутадіон і саліцилати збільшують концентрацію в крові гіпоглікемічного засобу бутаміду та можуть викликати гіпоглікемічну кому.

Лікарські засоби можуть взаємодіяти на рівні метаболізму: на тлі дії індукторів та інгібіторів мікосомальних ферментів печінки змінюється біотрансформація і фармакологічний ефект інших лікарських препаратів.

Багато лікарських засобів – субстратів ферментів метаболізму,

можуть викликати підвищення біосинтезу останніх, у результаті чого збільшується швидкість метаболізму, як препарату - індуктора, так і ліків, які метаболізуються за його участю. Серед індукторів мікросомальних ферментів печінки відзначають лікарські засоби різних фармакологічних груп: снодійні, транквілізатори, нейролептики, антибіотики, кортикостероїди, протиаритмічні засоби та ін.

Лікарські речовини, здатні до пригнічення ферментних систем метаболізму, можуть потенціювати дію інших лікарських препаратів при їх спільному введенні, наприклад, інгібітори МАО, хлорамфенікол, циметидин, ізоніазид та ін.

Виведення лікарських засобів при їх комбінованому застосуванні також може істотно змінюватися. Так, реабсорбція в ниркових канальцях слабокислих і слабо лужних сполук залежить від рН первинної сечі. Змінюючи її реакцію, можна підвищити, чи зменшити ступінь іонізації речовини. Чим менше ступінь іонізації речовини, тим вище її ліпофільність, і тим інтенсивніше відбувається її реабсорбція у ниркових канальцях. Більш іонізовані сполуки погано реабсорбують і більшою мірою виділяються із сечею. Для підлужування сечі використовують натрію гідрокарбонат, для підкислення – амонію хлорид. При спільному застосуванні лікарських засобів може порушуватися їх секреція в ниркових канальцях. Так, пробеніцид пригнічує секрецію пеніцилінів у ниркових канальцях і тим самим пролонгується їх антибактеріальна дія.

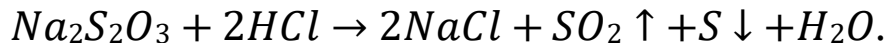
Лабораторна робота №3. Фармакокінетична взаємодія ліків

3.1. Вивчення пререзорбтивної взаємодії ліків

3.1.1. Взаємодія натрію тіосульфату і соляної кислоти

У медичній практиці рідина Дем'яновича, компонентами якої є розчин натрію тіосульфату 60 % і розчин соляної кислоти 6 %, використовується як протикоростяний засіб. Дія заснована на здатності

тіосульфату натрію у кислому середовищі розкладатися, виділяючи сірку і сірчистий газ:



Реактиви та устаткування. Розчин натрію тіосульфату 60 % – 10 см³, розчин хлористоводневої кислоти 6 % – 10 см³, вата.

Хід роботи

Ділянку шкіри (кисть руки) протягом 3 хв. протирають розчином натрію тіосульфату. Після висихання (близько 15 хв.) шкіру протирають розчином соляної кислоти. Спостерігають утворення кристаликів сірки, що знищують збудника.

Записують хід роботи, результати спостережень та висновки.

3.1.2. Вплив етилового спирту на ферменти шлункового соку

Етанол впливає на специфічний вид протеолітичної активності пепсину – згурджуюча активність. Пепсинендопептидаза, яка відокремлює глікомакропептиди від молекули казеїногену, що міститься у молоці й призводить до порушення стабільності казеїнової глобули – коагуляції, тобто згурджування молока.

Матеріали та устаткування. Розчин пепсину 0,2 % у соляній кислоті 0,02 моль/дм³ – 25 см³, етиловий спирт 10, 70 и 95 %; молоко, штатив для пробірок, пробірки, піпетки.

Хід роботи

У чотири пробірки вносять по 1 см³ розчину пепсину. У першу пробірку додають 0,5 см³ води дистильованої; в інші по 0,5 см³ 10, 70 і 95%-го розчину етилового спирту відповідно, після чого поміщають пробірки на 10-15 хв. у термостат при температурі 37 °С, щоб дати можливість спирту вплинути на пепсин.

Через зазначений час у пробірки додають по 4 см³ молока і знову поміщають їх у термостат на 5-10 хв. За часом згурджування молока

(утворенню згустку) судять про вплив етилового спирту на активність пепсину.

Результати спостережень вносять у таблицю, формулюють висновки.

Т а б л и ц я 2

Вплив етанолу на згurdжуючу активність пепсину

№ пробірки	Концентрація етанолу, %	Час початку згurdжування молока, хв.
I	-	
2	10	
3	70	
4	95	

3.2 Вивчення взаємодії лікарських засобів у процесі резорбції

Тетрацикліни із іонами Fe^{2+} утворюють сполуки типу фенолятів заліза, які слабо резорбуються у кишечнику. Тому одночасний їх прийом з препаратами для лікування анемії, зменшує активність тетрациклінів.

Матеріали та устаткування. Тетрациклін гідрохлорид – 0,25 г, розчин хлориду заліза(II) спиртовий 5 % – 2 см³, вода дистильована, терези аналітичні, штатив з пробірками, піпетки з грушею, скляні палички.

Хід роботи

0,05 г тетрацикліну розчиняють в 50 см³ води. Потім додають 2 краплі розчину $FeCl_2$. У результаті реакції відбувається зміна забарвлення розчину.

Записують хід роботи, результати спостережень та висновки.

3.2.2 Взаємодія білка з солями важких металів

Білок, реагуючи з солями важких металів, перешкоджає їх

всмоктуванню у шлунково-кишковому тракті.

Матеріали та устаткування. Яєчний білок – 6 см³, розчин сульфату міді 2 % – 0,5 см³, розчин нітрату срібла 0,1 моль/дм³ – 0,5 см³, розчин ацетату свинцю 1 % – 1 см³, штатив з пробірками, піпетки з грушею, скляні палички.

Хід роботи

У 3 пробірки наливають по 2 см³ білка. У першу пробірку додають 0,5 см³ розчину сульфату міді, у другу – 0,5 см³ розчину нітрату срібла, у третю - 1 см³ розчину ацетату свинцю.

Записують хід роботи, результати спостережень та висновки.

3.3. Взаємодія ліків з медикаментами – індукторами та інгібіторами мікросомальних ферментів печінки

Самостійна робота

Завдання 1. Запишіть до протоколу таблицю 3, вказавши у дужках фармакологічну групу лікарських засобів, дія яких спрямована на ферменти, що регулюють мікросомальний (М) і немікросомальний (Н) метаболізм в організмі.

Завдання 2. З таблиці 4 запишіть до протоколу лікарські засоби та їх фармакологічні групи, що індують мікросомальні ферменти печінки.

Завдання 3. Заповніть та запишіть до протоколу таблицю 5 «Вплив фенобарбіталу на метаболізм деяких лікарських засобів». У графі 3 вкажіть, як змінився фармакологічний ефект препарату (не змінився, знизився, підвищився). У графі 1 поруч із назвою в дужках вкажіть його фармакологічну групу.

Завдання 4. Заповніть і запишіть до протоколу таблицю 6 «Вплив інгібіторів метаболізму на дію деяких лікарських засобів», у графах 1 і 2 вкажіть у дужках фармакологічну групу.

У графі 3 вкажіть, як змінюється сила та тривалість специфічної дії

лікарських засобів. Наприклад, тетурам підсилює і пролонгує, пригнічуючу дію спирту етилового на ЦНС.

Т а б л и ц я 3

Лікарські засоби, фармакологічний ефект яких обумовлений виборчим впливом на ферментні системи

Лікарські засоби	Механізм дії	Вид метаболізму	Результат взаємодії з ферментом
Диклофенак-натрій	Інгібує циклооксигеназу	Н	Пригнічує біосинтез простагландинів
Індометацин	Інгібує циклооксигеназу	Н	Пригнічує біосинтез простагландинів
Фенобарбітал	Індукує мікросомальні ферменти печінки, цитохром Р-450	М	Прискорює метаболізм лікарських засобів
Діакарб	Інгібує карбоангідразу	Н	Зменшує резорбцію електролітів і води у ниркових канальцях
Аспірин	Інгібує циклооксигеназу	Н	Пригнічує біосинтез простагландинів
Ібупрофен	Інгібує циклооксигеназу	Н	Пригнічує біосинтез простагландинів
Промеран	Інгібує сукцинат-дегідрогеназу	Н	Зменшує резорбцію електролітів і води у ниркових канальцях

Т а б л и ц я 4

Лікарські засоби – індуктори мікросомальних ферментів печінки

Лікарський засіб	Фармакологічна група
Ефір діетиловий	Засіб для інгаляційного наркозу
Хлороформ	
Фторотан	
Бромізовал	Снодійні засоби
Барбітурати	
Хлоралгідрат	
Дифенін	Протисудомні засоби
Триметин	
Мепробамат	Транквілізатори
Діазепам	
Феназепам	
Промазин	Нейролептики
Кордіамін	Стимулятори ЦНС
Бемегрид	
Коразол	
Рифампіцин	Антибіотики

Т а б л и ц я 5

Вплив фенобарбіталу на метаболізм деяких лікарських засобів

Лікарські засоби (фармакологічні групи)	Механізм дії фенобарбіталу	Результативпливу фенобарбіталу
Дигітоксин	Індукція (підвищення активності) мікросомальних ферментів печінки, що метаболізуютьлікарські	
Неодикумарин, синкумар		

	засоби	
Преднізолон, гідрокортизон інші гормональні препарати стероїдної структури	Теж	
Антипірин	Теж	
Гризеофульвін	Теж	
Гормональні контрацептиви	Теж	

Т а б л и ц я 6

Вплив інгібіторів метаболізму на дію деяких лікарських засобів

Інгібітори метаболізму	Лікарський засіб	Результати пригнічення метаболізму
Левоміцетин	Неодикумарин	
Еритроміцин	Теофілін	
Циметидин	Варфарин	
Тетурам	Спирт етиловий	
Інгібітори MAO	Барбаміл	
Інгібітори MAO	Морфін	
Інгібітори MAO	Кофеїн	
Інгібітори MAO	Атропін	
Інгібітори MAO	Амітриптилін	
Інгібітори MAO	Галоперидол	
Інгібітори MAO	Інсулін	

Тема 4. ФАРМАКОДИНАМІЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Фармакодинамічною називається така взаємодія лікарських засобів, коли один з них змінює процес генерації та реалізації фармакологічного ефекту іншого. Синергізм та антагонізм, в основі яких лежить фармакодинамічна взаємодія, може бути прямим (обидві сполуки діють на один і той самий субстрат), чи непрямим (локалізація дії лікарських засобів неоднакова).

Фармакодинамічна взаємодія може здійснюватися:

- в області біорецепторів;
- на рівні ефекторних систем, клітин і органів;
- на рівні фізіологічних систем організму.

Взаємодія на рівні рецепторів найчастіше призводить до різних результатів. Якщо два агоніста (речовини, що мають виражену спорідненість до рецептора і достатню внутрішню активність) реагують з одним типом біорецепторів, то їх ефекти підсумовують. Під підсумовуванням розуміють таке явище при взаємодії лікарських засобів, коли сила їх дії дорівнює сумі ефектів, викликаних кожним з них окремо. Наприклад, може підсумовуватися дія пілокарпіну і карбохоліну на внутрішньоочний тиск.

Якщо два медикаменти, змінюючи функцію організму в одному напрямку, діють на різні біорецептори, можливе потенціювання (значне посилення) ефекту одного з них. Так, дроперидол, взаємодіючи з дофаміновими рецепторами, підсилює знеболювальну дію фентанілу, що активує опіатні рецептори у ЦНС.

Якщо антагонізм (зменшення або усунення дії одного препарату під впливом іншого) двох ліпідів реалізується на рівні рецепторів одного типу, то таке явище називається конкурентним антагонізмом. Наприклад, блокатор H_1 - рецепторів димедрол усуває гіпотензивну дію гістаміну. Вплив антагоніста обернений, і в його присутності агоніст

(гістамін) може викликати ефект, у випадку якщо його концентрація буде вище, ніж під час відсутності, димедролу.

При нерівноважному антагонізмі блокатор реагує з рецепторами остаточно. Так, армін та інші фосфорорганічні сполуки незворотно блокують ацетилхолінестеразу. По мірі синтезу в організмі нових молекул ферменту відбувається гідроліз ацетилхоліну.

Неконкурентний антагонізм є у випадку зв'язування одного з медикаментів не з активним центром біорецептора, а поблизу його, у результаті чого взаємодія агоніста з рецептором послаблюється або стає неможливою (алостерична блокада). Наприклад, серотонін зменшує дію місцевого анестетика кокаїну.

Взаємодія лікарських засобів може порушувати передачу первинного стимулу, опосередкованого медіаторами, гормонами, іонами кальцію та ін. Найбільш часто змінюється кінетика зв'язування медіатора з рецептором.

У посиленні та проведенні через клітини первинного стимулу, що викликається багатьма ендogenousними і екзогенними лігандами, велике значення мають вторинні медіатори: наприклад, циклічний аденозинмонофосфат (ц-АМФ), та циклічний гуанозинмонофосфат (ц-ГМФ). Якщо один із лікарських засобів впливає на синтез, транспорт, біотрансформацію та зв'язування з індиферентними ("німими") рецепторами "вторинного" медіатора, тоді фармакологічні ефекти іншого медикаменту змінюються в кількісному і якісному відношенні. Так, при спільному застосуванні сальбутамолу й теофіліну при бронхіальній астмі, підвищується вміст ц-АМФ у гладенькій мускулатурі, що призводить до її розслаблення; терапевтичний ефект препаратів при цьому посилюється. Сальбутамол, активуючи β -адренорецептори, прискорює синтез ц-АМФ, теофілін, блокуючи фосфодіестеразу, перешкоджає гідролізу ц-АМФ.

При взаємодії лікарських засобів на рівні ефекторних механізмів може спостерігатися антагонізм. Наприклад, спазм гладенької

мускулатури бронхів, що викликається гістаміном, можна усунути сальбутамолом, що активує β -адренорецептори.

Антибіотики, що мають бактеріостатичну дію (тетрацикліни, рифампіцин, левоміцетин, еритроміцин, лінкоміцин та ін.) можуть зменшувати ефективність бактерицидних антибіотиків, які блокують синтез компонентів оболонки мікроорганізмів тільки у фазі росту (пеніциліни, цефалоспорини). Така взаємодія реалізується як небажаний синергізм.

У медичній практиці для лікування одного захворювання широко використовуються препарати з різним механізмом дії. Наприклад, для лікування серцево-судинної недостатності застосовують серцеві глікозиди в поєднанні з діуретичними засобами. При підвищеній секреції шлункового соку антацидні препарати використовують спільно з м-холіноміметиками або H_2 -гістаміноблокаторами. При такій взаємодії збільшується ймовірність появи або посилення небажаних ефектів. Так, діуретичні засоби, що викликають гіпокаліємію у поєднанні з серцевими глікозидами, можуть викликати аритмію серця.

Робота № 4. Фармакодинамічний синергізм і антагонізм лікарських засобів

4.1. Пролонгування алкоголем снодійного ефекту зопіклону

Зопіклон є снодійним засобом середньої тривалості дії; механізм його дії пов'язаний з активацією ГАМК-ергічних процесів. Основна дія етанолу полягає в пригніченні функції ЦНС, алкоголь потенціює дію ГАМК.

Матеріали та устаткування. Щури білі лабораторні – 3 шт., шприци з голкою (2 см³), спирт етиловий 40%-й 10 см³, таблетка – зопіклону – 1 шт.

Хід роботи

Двом щурам внутрішньобрюшинно вводять спирт етиловий у дозі

5,9 г/кг, третьому – внутрішньобрюшинно вводять емульгований твіном-80 зопіклон у дозі 7,5 мг/кг.

Через 20 хв одному щуру із введенням алкоголем внутрішньобрюшинно вводять емульсований твіном-80 зопіклону в дозі 7,5 мг/кг.

В протокол записують хід роботи, результати спостережень вносять у таблицю, формулюють висновки.

Т а б л и ц я 7

Посилення алкоголем снодійного ефекту зопіклону

Л/з для введення щурам	Час настання бічного положення	Тривалість сну, хв
Етанол		
Зопіклон		
Етанол + зопіклон		

4.2. Антагонізм алкоголю і кофеїн-бензоату натрію

Кофеїн є стимулятором центральної нервової системи. У механізмі дії істотну роль відіграє його пригнічуючий вплив на фосфодієстеразу, що веде до внутрішньоклітинного накопичення ц-АМФ (вторинний медіатор підсилює процеси глікогенолізу та стимулює метаболічні процеси в різних органах і тканинах, у тому числі в м'язовій тканині й центральній нервовій системі).

Основна дія етанолу полягає в пригнічуванні функції ЦНС.

Матеріали та устаткування. Щури білі лабораторні – 2 шт., шприци 5 см³ і 2 см³ з голками – 2 шт., спирт етиловий 40 % – 10 см³, розчин кофеїн – бензоат натрію 10 % – 2 см³.

Хід роботи

Одному щуру внутрішньобрюшинно вводять спирт етиловий у дозі 5,9 г/кг, іншому – внутрішньобрюшинно спирт етиловий у тому ж дозуванні та підшкірно розчин кофеїн-бензоату натрію в дозі 38 мг/кг.

Встановлюють різницю у поведінці тварин, записують хід роботи,

спостереження та висновки.

Самостійна робота

Завдання 1. Внесіть до протоколу і підпишіть малюнки, вказавши характер взаємодії лікарських речовин А і Б при їх комбінованому застосуванні.

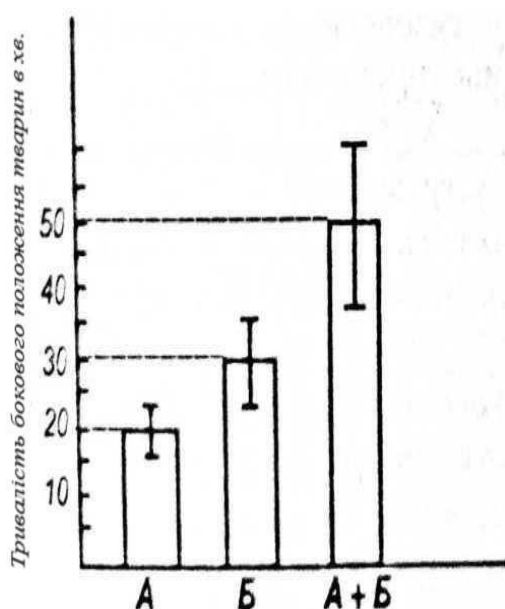


Рис. 1

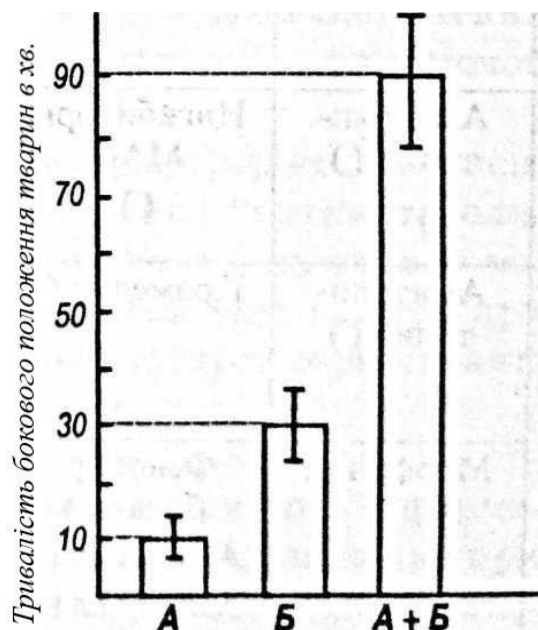


Рис. 2

Завдання 2. Перепишіть до протоколу і доповніть таблицю, дописавши у стовпцях 1 і 2 фармакологічну групу препарату.

Т а б л и ц я 8

Приклади небезпечного фармакологічного синергізму при комбінованому введенні лікарських засобів

Взаємодіючі засоби		Наслідки взаємодії	Механізм взаємодії
алкоголь	фенобарбітал, морфін, героїн, діазепам,	посилення депресивного ефекту,	фармакодинамічний синергізм

	феназепам	ускладнене дихання, при спільному вживанні у великих дозах – кома	
алкоголь	хлоралгідрат	посилення депресивного ефекту, вазодилататорна реакція	фармакодинамічний синергізм
амітриптилін	інгібітори МАО	гіпотермія, судоми, гіпертонічні кризи	фармакодинамічний синергізм
амітриптилін	промедол	ускладнене дихання, серцево-судинний колапс, кома	фармакодинамічний синергізм
морфін	Фенобарбітал аміназин діазепам скополамін	пригнічення дихального центру, кома	фармакодинамічний синергізм

Тема 5. ФАРМАКОЛОГІЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ У АНТИДОТНІЙ ТЕРАПІЇ

Фармакологічну взаємодію лікарських засобів між собою та з іншими сполуками використовують при передозуванні і гострому отруєнні лікарськими засобами. Специфічна терапія може виконуватися в наступних основних напрямках:

Інактивація токсичного рівня речовини у шлунково-кишковому тракті шляхом введення в шлунок різних сорбентів (активованого вугілля, білої глини, синтетичних сорбентів, що перешкоджають його резорбції (фармакокінетична, фізико-хімічна взаємодія).

Специфічна хімічна взаємодія з токсичною речовиною у гуморальному середовищі організму (хімічні протиотрути парентеральної дії) – це фармакокінетична хімічна взаємодія. Наприклад, використання тіолових і комплексоутворюючих речовин (унітіол, ЕДТА) для утворення розчинних сполук (хелатів) з металаміта прискорення їх виділення із сечею за допомогою форсованого діурезу.

Вигідна зміна шляхів біотрансформації токсичних речовин за допомогою використання "антиметаболітів" - фармакокінетична взаємодія на рівні метаболізму. Наприклад, застосування етилового спирту при отруєнні метиловим спиртом перешкоджає утворенню токсичного метаболіту формальдегіду.

Вигідна зміна біохімічних реакцій, у які вступають токсичні речовини в організмі – це фармакологічна взаємодія. Наприклад, застосування при отруєнні фосфорорганічними сполуками ре активаторів холінергастери (дипіроксим), що дозволяють порушувати їх зв'язок з ферментами.

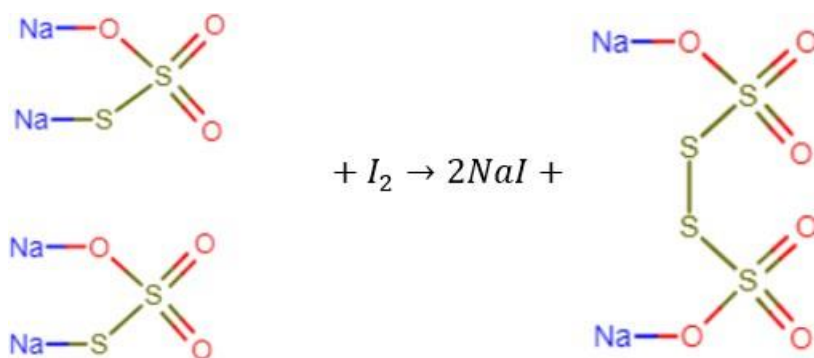
Антагонізм у дії на ті самі рецептори та фізіологічні системи організму – це фармакодинамічна взаємодія. Наприклад, використання налоксону при передозуванні морфіном (конкурентний антагоніст

морфіну налоксон, витісняє його із зв'язку з рецептором). Антагонізм між атропіном і ацетилхоліном, прозерином і пахікарпіном призводить до нейтралізації багатьох небезпечних симптомів отруєння цими препаратами.

Робота № 5. Визначення фармакологічної взаємодії ліків при проведенні антидотної терапії

5.1. Взаємодія натрію тіосульфату з йодом

Натрію тіосульфат використовується як протиотрута при отруєннях галогенами (йод, хлор, бром), синильною кислотою; у результаті реакції утворюються нетоксичні продукти, що екскретуються нирками.



Реактиви та устаткування. Розчин йоду 0,1 н – 1 см³, розчин натрію тіосульфату 1 % – 3 см³, штатив з пробірками, піпетки з грушею.

Хід роботи

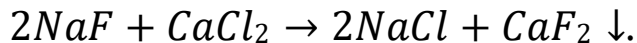
Змішують у пробірці 1 см³ розчину йоду і 3 см³ розчину натрію тіосульфату. Відбувається знебарвлення розчину.

До протоколу записують хід роботи, результати спостережень, формулюють висновки.

5.2. Реакція хлориду кальцію з фторидами

Зв'язуючи і осаджуючи іони фтору, хлорид кальцію застосовується

як антидот при опіках шкіри й отруєннях, викликаних фторидами, фтористоводневою кислотою:



Реактиви та устаткування. Розчин натрію фториду 1% - 1 см³, розчин кальцію хлориду 5% - 0,5 см³, штатив з пробірками, піпетки с грушею.

Хід роботи

Змішують у пробірці 1 см³ розчину натрію фториду і 0,5 см³ розчину кальцію хлориду. Спостерігають утворення осаду.

До протоколу записують хід роботи, результати спостережень, висновки.

5.3. Зв'язування таніном еуфіліну

Більшість алкалоїдів, солі важких металів зв'язуються таніном і переходять у нерозчинні сполуки, завдяки чому і блокується їх всмоктування у шлунково-кишковому тракті.

Реактиви та устаткування. Розчин еуфіліну 2,4 % – 10 см³, розчин таніну 1 % – 1 см³, штатив з пробірками, піпетки з грушею.

Хід роботи

Змішують у пробірці 1 см³ розчину еуфіліну і 0,5 см³ розчину таніну. Спостерігають утворення осаду.

До протоколу записують хід роботи, результати спостережень, висновки.

5.4. Інактивація свинцю тетацином кальцію

Комплексон тетацин кальцію (Са - ЕДТА), утворює хелати з іонами свинцю і ртуті, у результаті чого вони втрачають біологічну активність. Ці стабільні комплекси є нетоксичними і виводяться із сечею.

Реактиви та устаткування. Розчин свинцю ацетату 1 % – 10 см³, розчин Са – ЕДТА 0,5 % – 5 см³, розчин калію йодиду 1 % – 5 см³,

штатив з пробірками, піпетки з грушею.

Хід роботи

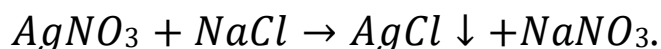
У першу пробірку вносять 0,5 см³ розчину свинцю ацетату і додають 0,2 см³ розчину калію йодиду (якісна реакція на іон свинцю), спостерігають випадання осаду йодиду свинцю жовтого кольору.

У другу пробірку вносять 0,5 см³ розчину ацетату свинцю, додають 0,5 см³ розчину ЕДТА, перемішують, через 1 хв. вносять 0,2 см³ розчину калію йодиду.

До протоколу записують хід роботи, результати спостереження, висновки.

5.5. Осадження іонів срібла натрію хлоридом

Натрію хлорид, осаджуючи іони срібла у формі хлориду, використовується як антидот при інтоксикації нітратом срібла.



Реактиви та устаткування. Розчин нітрату срібла 0,1 моль/дм³ – 0,5 см³, розчин натрію хлориду 1 % – 5 см³, штатив з пробірками, піпетки з грушею.

Хід роботи

Змішують у пробірці 0,5 см³ розчину нітрату срібла і 1 см³ розчину натрію хлориду. Спостерігають утворення осаду.

У протоколі відзначають хід роботи, результати спостережень, формулюють висновки.

5.6. Гостре отруєння інсуліном та допомога при ньому

Гостре отруєння інсуліном знімають введенням розчину глюкози.

Матеріали та устаткування. Миші лабораторні – 2 шт., інсулін для ін'єкцій – 1 флакон, розчин глюкози 15 %, шприци інсулінові з голками – 2 шт.

Хід роботи

Мишам, що не одержували їжі протягом 24 годин, вводять під шкіру по 7од. інсуліну. З появою перших симптомів отруєння (судоми) вводять внутрішньобрюшинно по 0,25 см³ глюкози. У протоколі відзначають хід роботи, результати спостережень, формулюють висновки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фармакотерапія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів За редакцією О. В. Крайдашенко. Вінниця :Нова книга 2010. – 644 с.
2. Яковлева О. О., Півторак К. В., Феджага І. В. Клінічна фармакологія лікарських засобів для лікування захворювань органів травлення. Вінниця. Нова книга, 2014. – 288 с.
3. Клінічна фармакологія: підручник для медичних ВНЗ III-IV рівнів акредитації / О. Я. Бабак, О. М. Біловол, О. О. Яковлева [та ін.] – К.: „Медицина”, 2010. – 776 с.
4. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. та ін. / Видання 2-ге Вінниця : Нова Книга, 2011. 784 с.
5. Станева-Стойчева Д., Стойчев Ц. Лекарственные взаимодействия. Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1990. – 304 с.
6. Харкевич Д. А. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. – 736 с.
7. Нековаль І. В., Казанюк Т. В. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. 4-е вид. К.: ВСВ «Медицина», 2011. 520 с.
8. Романовська І.І., Сірік С.А. Методичні вказівки до виконання лабораторних і практичних робіт з курсу «Взаємодія лікарських речовин», Одеса: Астропрінт, 2004. – 38 с.
9. Деримедведь Л. В., Перцев И. М., Шувалова Е. В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии (Справочное пособие для врачей и фармацевтов), Харьков: Мегаполис, 2002. – 784 с.

Навчальне видання

Еберле Лідія Вікторівна
Кобернік Альона Олександрівна
Романовська Ірина Ігорівна

ВЗАЄМОДІЯ ТА ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

для проведення лабораторних занять з курсу за спеціальністю
226 «Фармація. Промислова фармація» та 102 «Хімія»

В авторській редакції

Підп. до друку 25.10.2021. Формат 60х84/16.
Ум.-друк. арк. 2,21. Тираж 12 пр.
Зам. № 2349.

Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет
імені І. І. Мечникова

Україна, 65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12
Тел.: (048) 723 28 39. E-mail: druk@onu.edu.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.