

А. Б. Сафонов, В. Н. Сергеев, Т. В. Латышева

ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ПОЛИНУТРИЕНТНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Кафедра пропедевтики детских болезней РГМУ, компания «Традиции здоровья»,
АНО «Гута-клиник», Москва

Процессы переваривания и всасывания пищи протекают незаметно для здорового человека до тех пор, пока не возникают какие-либо нарушения, приводящие к мальабсорбции. Синдром мальабсорбции характеризуется нарушением или неадекватным всасыванием питательных веществ (нутриентов) в пищеварительном тракте. В настоящее время, в широком смысле, этот термин включает в себя и синдром нарушенного пищеварения, поскольку различные расстройства процессов переваривания пищи, развивающиеся при данном синдроме, приводят вторично и к нарушению процессов всасывания. Известно, что причинами, приводящими к мальабсорбции, являются постгастрорезекционный синдром, экзокринная панкреатическая недостаточность, холестатический синдром, синдром короткой кишки, интестинальные ферментопатии, синдром избыточного роста бактерий, синдром экссудативной энтеропатии (при инфекционных и паразитарных заболеваниях кишечника), поражение тонкого кишечника при целиакии, болезни Уиппла, иммунодефицитные синдромы, радиационные воздействия и др.

Нам встретились лишь единичные публикации, связывающие возникновение мальабсорбции с использованием синтетических лекарственных средств (СЛС). Мальабсорбция, вызванная СЛС, может иметь решающее значение в неудовлетворительной перспективе лечебного вмешательства при хронических неинфекционных заболеваниях, таких как атеросклероз, инсулинонезависимый сахарный диабет, гипертоническая болезнь, заболевания системы пищеварения, онкологическая патология, метаболическая иммунодепрессия, а также алиментарно-зависимые заболевания у детей и др. Это связано с возникновением при «медикаментозной» мальабсорбции полинутриентной недостаточности эссенциальных питательных веществ — витаминов, минералов, полиненасыщенных жирных кислот (особенно класса омега-3 и омега-6), биофлавоноидов, катехинов, каротиноидов, хронический дефицит которых в питании рассматривается в качестве ведущей причины возникновения и распространения неинфекционной патологии.

При многих заболеваниях, особенно хронических, речь идет не столько о приеме пищи больным человеком, сколько о лечебном питании или, другими словами, о соблюдении определенной диеты. Диетическое питание должно способствовать лечению больных, так как подбирается с учетом индивидуального характера течения болезни (состав продуктов и блюд, включаемых в диету, вид кулинарной обработки и консистенция пищи, режим питания и др.) для оптимального усвоения больным. Доказано, что причиной возникновения большинства хронических неинфекционных заболеваний являются круглогодичные дефициты в рационах питания всех категорий россиян эссенциальных нутриентов — витаминов, минералов, омега-3 жирных кислот, пищевых волокон и др. Основные причины этого следующие. Во-первых, постоянное воздействие комплекса экотопогенов антропогенной окружающей среды, приводящее к истощению в деятельности адаптационно-регулирующих механизмов, что служит препятствием для ассимиляции эссен-

циальных нутриентов даже из рекомендованных рационов питания. Во-вторых, современные технологии получения продуктов питания — выращивание сырья на почвах, обедненных необходимыми минералами, рафинирование, пастеризация усугубляют этот дефицит. По данным сотрудников Института питания РАМН, многие традиционные «номерные» диеты также имеют значительные дефициты эссенциальных микронутриентов — витаминов, минералов, полиненасыщенных жирных кислот и др. В-третьих, современные рекомендации по уменьшению энергоемкости пищевых рационов на фоне гиподинамии, за счет уменьшения количества принимаемой пищи. Речь в данном случае идет о полинутриентной недостаточности эссенциальных факторов пищи, что сказывается на нарушении функции органов и систем организма, приводя к формированию сочетанной патологии.

Витамины и минералы выполняют роль кофакторов ферментов, обеспечивая их «программную» функциональную активность в регуляции скорости биохимических реакций. Например, цинк необходим для активной работы 80 энзимов, а магний активирует функцию почти 300 ферментов. Очевидно, что изменение структуры и качества питания россиян стали причинами снижения средней продолжительности жизни до 65,9 лет в 2000 г. (мужчин — до 54,7 лет, а женщин — до 72,2 лет). Особенно настораживает рост алиментарно-зависимых заболеваний среди детского и подросткового контингента: у 8% детей и подростков диагностирована белково-энергетическая недостаточность, только 10% школьников к окончанию школы считаются здоровыми. В настоящее время 40% россиян живут в условиях мальадаптации, у 20% выявляются факторы риска неинфекционных заболеваний (предболезнь), 20% больны и только 20% относительно здоровы. Используемые в настоящее время методы и средства профилактики хронических неинфекционных заболеваний ограничиваются, в своей основе, рамками адаптационной терапии и направлены, скорее, на купирование следствия, а не причины заболевания.

Известно, что под влиянием качественного и количественного состава пищевых рационов (сахара, аминокислоты, жиры, жирные кислоты, стерины, ионы металлов и др.) изменяется всасывание лекарственных препаратов (ЛП). В зависимости от химического состава, пища оказывает различное влияние на моторную активность и секреторную функцию пищеварительного тракта, влияет на величину и скорость всасывания лекарств, так как химический состав пищи оказывает регулирующее влияние на системы живых организмов, ответственных за всасывание, транспорт, метаболизм и элиминацию ЛП. В конечном итоге, это выражается в способности пищи модифицировать фармакокинетику и фармакологическую активность ЛП и реализацию их биологического действия. Так, под влиянием пищи, богатой жирами, значительно снижается терапевтическая эффективность антигельминтных, фурановых препаратов, сульфанила-

мидов. В то же время пища, богатая жирами, повышает всасываемость жирорастворимых лекарств (антикоагулянты, метронидазол, жирорастворимые витамины). Сахара в пищевых рационах также замедляют эвакуацию содержимого желудка и, как следствие, задерживают всасывание лекарств — сульфаниламидов и многих других препаратов. Высокобелковые пищевые рационы способствуют увеличению связывания ЛП с альбуминами и глобулинами в крови, что также приводит к снижению терапевтической активности ЛП (сердечные гликозиды, антитромботические средства). Режим питания может изменять фармакокинетику и фармакодинамику ЛП. Прием фенаcetина натощак уменьшает период его полувыведения на 15% по сравнению с его приемом после еды. ЛП действуют по-разному, в зависимости от того, когда они приняты — во время, до или после приема пищи, что объясняется изменением рН среды ЖКТ. Натощак и перед едой рН среды желудка слабокислая, в это время целесообразно назначать ЛП, малостабильные в кислой среде (сердечные гликозиды), а также препараты, не раздражающие слизистую оболочку ЖКТ, в расчете на эвакуацию их из желудка в течение 1 ч (до поступления в него пищи). В период приема пищи и после него кислая среда желудка достигает рН 2,0—3,0, а тонкого кишечника — 7,0—8,0. Такая сильнокислая среда желудка и щелочная среда кишечника оказывают значительное влияние на ионизацию и стабильность ЛП, скорость их прохождения по пищеварительному тракту и всасывание в кровь, в связи с чем частично инактивируются эритромицин, олеандомицин, циклосерин, ацетилсалициловая кислота распадается на составные части — салициловую и уксусную кислоты, сердечные гликозиды высвобождают агликоны и др. Изменение рН среды всасывания может наступить при запивании ЛП ягодными соками, тонизирующими напитками и даже молоком. Так, кислые фруктовые и овощные соки могут нейтрализовать фармакологический эффект некоторых антибиотиков (эритромицин, ампициллин, циклосерин), усилить фармакологический эффект салицилатов, барбитуратов, нитрофуранов, замедлить всасывание амидопирин, фуросемиды и др. Не следует запивать молоком ЛП с кислотоустойчивым покрытием (панкреатин, панцитрат, некоторые пробиотики), так как растворяется предохранительная оболочка и препарат разрушается, не достигнув места всасывания. С другой стороны, не только состав рационов питания влияет на терапевтическую эффективность ЛП, но и ЛП также активно влияют на переваривание и усвоение нутриентов, причем настолько, что могут изменять качество пищеварения, усвоение, обмен веществ и выделение метаболитов пищи и ЛП. ЛП могут вызывать нарушение всасывания и усвоения пищевых веществ, что отрицательно сказывается на общем состоянии больных, отягощает течение и исход заболевания.

Это определяет необходимость исследования проблемы биохимических механизмов совместимости ЛВ и определенных продуктов питания, установления оптимальных пищевых режимов и адекватных границ применения СЛС для реализации наиболее благоприятных пищевых эффектов ЛП в организме.

Несмотря на доказанную малую эффективность фармакотерапии в профилактике и лечении хронических неинфекционных заболеваний, многие врачи, по-прежнему, ориентируются в своей практической работе на устаревшие концепции неаргументированного использования СЛС в программах лечения и профилактики неинфекционных заболеваний. Многочисленными исследованиями доказано, что методы и средства традиционной фармакотерапии эффективны для применения лишь в кризисных ситуациях, угрожающих жизни больного, учитывая

быстроту всасывания и быстрый терапевтический эффект традиционных фармпрепаратов.

По результатам американских общенациональных исследований, дорогие и опасные в употреблении антибиотики постоянно назначаются 44% детей и 51% взрослых для лечения заболеваний, вызываемых совершенно нечувствительными к антибиотикам вирусам. Причем совершенно игнорируются возможность побочных эффектов на организм, связанных с применением ЛП, необходимость корректировки дозы препарата для сохранения лечебного эффекта (чаще в сторону повышения), формирования зависимости у больных к определенным ЛП.

По данным исследования Моого и др. (1998), затраты, связанные с побочными реакциями, составляют в разных странах от 5,5% до 17% общего бюджета больниц. Согласно сообщениям российских медиков, только от ошибок, связанных с неправильным применением ЛП, ежегодно погибает 7 тыс человек, это на 16% больше, чем смертность в результате производственного травматизма. Медицинские ошибки ежегодно обходятся США примерно в 37,7 млрд. долларов, приблизительно половина этих средств расходуется на лечение последствий предотвратимых медицинских ошибок. Появилась даже новая медицинская нозология — «лекарственная болезнь» (ЛБ), — связанная с осложнениями от неаргументированного назначения и приема ЛП. В настоящее время под нозологией «лекарственная болезнь» понимают своеобразную, стойкую неспецифическую реакцию организма, возникающую при применении терапевтических или разрешающих (малых) доз медикаментов и проявляющуюся разнообразными клиническими синдромами. Частота ЛБ, по данным отечественных авторов, составляет 7—15%, по данным зарубежных авторов — 18—50%. Частой причиной развития ЛБ является полипрагмазия, которая создает условия для поливалентной сенсibilизации. Немаловажное значение в развитии ЛБ играет возраст. Это связано с недостаточным развитием в детском возрасте, а в пожилом — с пониженной активностью, энзимных систем, принимающих участие в расщеплении и обезвреживании некоторых ЛП. По данным, опубликованным в США, осложнения от приема ЛП только в 1990 г. заставили госпитализировать 659 тыс американцев. Согласно исследованию, опубликованному в Журнале американской медицинской ассоциации, ЛБ является причиной смерти около 100 тыс человек и причиной появления различных тяжелых заболеваний у 2,2 млн. человек в год. Очень часто болезнь, для которой назначается ЛП, является на самом деле реакцией организма на другой ЛП.

Наиболее уязвимыми мишенями в организме для фармпрепаратов являются печень и симбионтная кишечная микрофлора, учитывая непосредственное участие последних в метаболизме ЛП. Токсическое действие ЛП на печень клинически напоминает повреждения при ишемическом и вирусных гепатитах. Это заболевание можно предполагать при наличии данных о приеме потенциально гепатотоксических препаратов в последние 3 месяца. Определение у больного эозинофилии, сыпи, лихорадки может свидетельствовать о наличии гепатотоксических действий ЛП, но эти симптомы, как правило, неспецифичны. Считается, что примерно 2% всех случаев желтух у госпитализированных больных имеют лекарственное происхождение. Выделяют 2 фазы метаболизма лекарств в печени. 1-я фаза представляет собой связанные с цитохромом Р450 окислительно-восстановительные реакции, которые модифицируют лекарства. 2-я фаза включает конъюгацию лекарств водорастворимыми веществами, такими как глюкуроновая кислота, сульфаты и глутатион. ЛП могут мобилизоваться последовательно в 1-й и 2-й фазах или только во 2-й фазе.

Несмотря на детоксицирующее действие цитохрома P450, в процессе метаболизма ЛП в результате микросомального окисления образуются токсические компоненты, такие как свободные радикалы. Если они не подвергаются дальнейшему метаболизму, то могут связываться с клеточными белками, а также стимулировать ПОЛ мембран. Конъюгация с глутатионом ускоряется ферментами цитоплазмы, глутатион-S-трансферазами, которые играют важную роль в детоксикации электрофильных компонентов, образующихся при участии цитохрома P450. Чаще всего к процессам биотрансформации в печени относятся глюкуронидация и сульфатация при помощи ферментов микросомальной уридинфосфатглюкуронилтрансферазы и цитозольной сульфотрансферазы соответственно. Воздействие ЛП на ферменты, участвующие в метаболизме лекарств, стимулирует активность этих ферментов. Такая активация может быть клинически значимой, если в результате реакции ферменты индуцируют образование токсических метаболитов. Естественно, что нарушения функции печени в данной ситуации самым негативным образом будут влиять на процессы пищеварения. С одной стороны, это будет индуцировать процессы ПОЛ, с другой стороны, приводить к нарушению усвоения и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов-антиоксидантов (А, Е, К, D), то есть к мальабсорбции. Выраженный гепатотоксический эффект могут оказывать также некоторые антибиотики, наряду с такими ЛП, как нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол, никотиновая кислота и др., также приводя, в конечном итоге, к мальабсорбции.

Второй, после печени, чувствительной мишенью для фармпрепаратов является симбиотная микрофлора организма. Учитывая многообразие жизненно важных функций, выполняемых симбиотной микрофлорой в организме, многие исследователи соизмеряют функциональное значение нормальной микрофлоры для организма с таким важным органом как печень. Так, по мнению В. Н. Бабина и др. (1994), индигенная микрофлора служит не только барьером по отношению к инфекционным агентам, но и обладает многочисленными метаболическими функциями, играя, по существу, роль дополнительного органа. Основная функция «анаэробного органа» — защита от инфицирования патогенными микроорганизмами, которая осуществляется на уровне кишечного слизистого барьера. Установлено также, что защитная роль анаэробов осуществляется благодаря антибактериальным эффектам низкомолекулярных метаболитов микрофлоры (короткоцепочные монокарбоновые кислоты — уксусная, пропионовая, масляная), которые участвуют одновременно в регуляции деятельности сосудистых сфинктеров, влияя на микроциркуляцию толстой кишки. Короткоцепочные монокарбоновые кислоты удерживают воду в полости кишечника и участвуют в энергообеспечении клеток эпителия. А. М. Уголев подчеркивал, что бактериальная флора является своеобразным трофическим гомеостатом, или трофостатом, обеспечивающим разрушение избыточных компонентов пищи и образование недостающих продуктов, это необходимо для макроорганизма с целью осуществления оптимальных процессов питания и пищеварения, а также функционирования многочисленных систем в целом.

Естественно, что под действием неадекватной фармакотерапии состояние микробиоценозов будет претерпевать значительные изменения, проявляясь различного спектра дисбактериозами и связанной с ними мальабсорбцией. Клиницистам хорошо известен факт угнетения представителей индигенной флоры кишечника (лактобацилл, бифидумбактерий, кишечной палочки и др.) после антибиотикотерапии при одновременной стимуляции

условно патогенной микробной флоры (энтеробактер, цитробактер, протей). Некоторые антибиотики накапливаются в содержимом толстой кишки в значительных концентрациях, нередко превышающих минимальные ингибирующие концентрации для 90% микроорганизмов для многих, если не большинства представителей индигенной микрофлоры.

Таким образом, основными клиническими аспектами взаимодействия ЛП и пищи в организме являются следующие:

- 1) нарушения питания, вызванные приемом ЛП;
- 2) влияние характера питания на фармакодинамику и фармакокинетику ЛП;
- 3) несовместимость ЛП с некоторыми видами пищи.

Во-первых, ЛП могут вызывать угнетение аппетита. Это, прежде всего, антибиотики, сульфаниламидные препараты, сердечные гликозиды, противотуберкулезные препараты, цитостатики, слабительные. При их назначении угнетается аппетит, что приводит к уменьшению объема принимаемой пищи и недостаточному поступлению в организм эссенциальных нутриентов. Некоторые препараты (амфетамин, эфедрин) могут вызвать анорексический эффект путем воздействия на гипоталамус.

Во-вторых, ЛП могут снижать вкусовой порог, воздействуя на количество и качество пищевого рациона, что может быть важной причиной недостаточного поступления в организм эссенциальных пищевых веществ. К ЛП, снижающим вкусовой порог, относятся, в первую очередь, химиотерапевтические препараты, амфетамины, анестетики, клофибреит и др.

В-третьих, прием СЛС может провоцировать рвоту у больных, что является причиной мальабсорбции практически всех составляющих пищевого рациона. Среди таких медикаментозных средств следует выделить анальгетики, цитостатики, противосудорожные препараты, сердечные гликозиды, минеральные препараты, некоторые антибиотики.

В-четвертых, некоторые ЛП, вызывая угнетение секреции пищеварительных желез, способствуют уменьшению поступления в организм необходимых питательных веществ. К ним относятся антигистаминные, антихолинергические, гипнотические, некоторые седативные препараты.

В-пятых, ЛП могут вызвать нарушение всасывания пищи вследствие следующих причин:

- 1) изменения pH желудочно-кишечного содержимого (антацидные средства);
- 2) образование труднорастворимых, плохо всасываемых комплексов лекарство — нутриент (тетрациклины, антацидные средства);
- 3) повреждающий эффект на слизистую оболочку ЖКТ (воспалительные, эрозивно-язвенные поражения — например, аспирин или нестероидные противовоспалительные средства), что также может служить причиной нарушения процессов переваривания и усвоения пищи;
- 4) некоторые ЛП (антиревматические средства, кортикостероиды, антибиотики, цитостатические препараты, калия хлорид) при длительном приеме приводят к потере массы тела, усугубляют микронутриентный дефицит, потенцируют патологический процесс;
- 5) развитие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы путем блокирования синтеза ее ферментов (сульфаниламиды, диуретики, оральные контрацептивы, антихолинергические препараты, кортикостероиды), в результате чего нарушается усвоение аминокислот, жиров и некоторых витаминов;
- 6) развитие преципитации желчных кислот (некоторые антибиотики), что приводит к уменьшению их реабсорбции и

увеличивает выведением из организма, в результате чего нарушается переваривание и усвоение жиров и жирорастворимых витаминов антиоксидантного комплекса. Возникающая при этом стеаторея, уменьшает всасывание кальция и магния.

В-шестых, повреждающее действие ЛП может реализовываться на этапе распределения пищи путем ингибирования синтеза транспортных белков или нарушения связывания пищевых веществ с белками плазмы и тканей, что служит препятствием для их усвоения. Так, некоторые ЛП образуют комплексы с ингредиентами пищи и занимают их место связывания или вытесняют пищевое вещество из связи с белками. Например, образование шиффовых оснований между гидразином (изониазид или гидралазин) и витамином В₆. Между рядом лекарств (антациды, пенициллины, тетрациклин) и микроэлементами (железо, медь, цинк) могут образовываться хелатные связи. При образовании таких комплексов «лекарства — пища» вместе с лекарствами через почки теряются нутриенты (витамины, минеральные вещества), что при длительном использовании этих ЛП может привести к выраженной нутриентной недостаточности.

В-седьмых, многие ЛП, включаясь в механизмы обмена пищи, могут серьезно влиять на усвоение жизненно важных нутриентов. Так, структурные аналоги витаминов (пенициллин, триамтерен, гидразины) тормозят превращение витаминов в активную, коэнзимную форму, ингибируют активные метаболиты. Вследствие этого, при назначении этих ЛП повышается потребность в витаминах и минеральных веществах. Индукторы микросомальных ферментов (фенобарбитал, тиопентал, хлоралгидрат, фенилбутазон, сульфадиметоксин) могут привести к инактивации (нейтрализации) жирорастворимых и некоторых водорастворимых витаминов. Некоторые ЛП (кортикостероиды, гормоны щитовидной железы и др.) повышают обмен веществ, ускоряют превращение пищи, что приводит к нарушению усвоения макро-микронутриентов. Длительное использование этих препаратов требует увеличения введения белков, минеральных веществ и витаминов.

Отрицательное влияние ЛП на процесс пищеварения может осуществляться на этапе выведения ксенобиотиков, посредством нарушения выведения через пищеварительный канал или путем изменения почечной элиминации некоторых ингредиентов пищи. Так, длительное введение диуретиков, кортикостероидов, антибиотиков, влияющих на транспортные системы почек, приводит к значительным потерям минеральных веществ с мочой.

Влияние различных групп ЛП на повышенное выведение из организма отдельных эссенциальных микронутриентов представлена в таблице.

Из данных таблицы следует, что практически все группы СЛС могут вызывать нарушение всасывания эссенциальных нутриентов, способствуют их выведению из организма, инициируя развитие синдрома мальабсорбции.

Резюмируя вышеизложенные материалы о взаимодействии пищи и СЛС, можно констатировать их негативное влияние. Это в совокупности с постоянными альтертирующими воздействиями на организм экопатогенов окружающей среды, стрессов и гиподинамии приводит к истощению, а в дальнейшем к извращению деятельности адаптационно-регулирующих механизмов, усугубляя патологический процесс. Современная фармакология не располагает средствами восстановления нарушенных метаболических циклов тканевого обмена, являющихся глав-

ной причиной возникновения и хронизации большинства неинфекционных заболеваний.

Еще в 1909 г. дальновидный ученый, основатель «фармацевтической биологии» А. Чирх писал: «Когда медицина основательно испортит себе желудок, применяя лекарства химического синтеза, она возвратится к древнейшим лечебным средствам человечества — лекарственным растениям и снадобьям».

Таким образом, нарушения питания, вызванные неадекватным приемом СЛС, неблагоприятным образом сказываются на общем состоянии пациента и во многих случаях становятся причиной прогрессирования и хронизации патологического процесса, особенно при алиментарно-зависимых заболеваниях.

Неаргументированное назначение СЛС выступает также в качестве основной причины возникновения и распространения новой нозологии — ЛБ, лечение которой требует колоссальных материальных затрат, представляя также серьезную угрозу жизни пациента, так как смертность от ЛБ занимает 4-е место в структуре смертности населения.

Следовательно, неадекватное назначение и использование фармпрепаратов в лечебно-профилактических программах представляет собой не только серьезную медицинскую, социальную, но и экономическую проблему.

Это подразумевает тщательный и взвешенный подход к использованию СЛС у данной категории пациентов только в границах адаптационной терапии, в качестве адекватных симптоматических средств воздействия лишь в ситуациях, угрожающих их жизни.

Оптимальными средствами лечебно-профилактического воздействия при хронических неинфекционных заболеваниях могут служить лишь средства метаболической терапии, включающей в себя дезинтоксикационную терапию, предполагающую использование различных по составу сорбентов; редуцированную и аддитивную терапию, основными лечебно-профилактическими средствами которых являются традиционные лечебно-профилактические рационы питания, продукты функционального питания и биологически активные добавки к пище, так как их применение соответствует этиопатогенетическим механизмам хронических неинфекционных заболеваний.

Таблица

Повышенное выведение пищевых ингредиентов, вызванное приемом лекарств *

Группы лекарств	Лекарство	Пищевой ингредиент
Антацидные средства	Алюминия гидроокись Натрия бикарбонат	Фосфор, кальций, витамин D Фолиевая кислота
Антибиотики	Тетрациклин	Кальций, витамин К
Анальгетики	Аспирин	Железо
Противовоспалительные средства	Колхицин	Жиры, витамин В ₁₂ , фолиевая кислота
Сульфаниламиды		Фолиевая кислота
Гипотензивные средства	Гидралазин	Витамин В ₆
Противосудорожные средства	Фентонин	Фолиевая кислота, витамин D
Холестеринснижающие препараты	Холестирамин	Жиры, витамины А, К и В ₁₂
Антикоагулянты	Варфарин	Витамин К
Противоязвенные средства	Циметидин	Витамин В ₁₂
Противотуберкулезные препараты	Изониазид	Витамин В ₆ , никотиновая кислота,
Диуретики	Фуросемид, этакриновая кислота, тиазиды	Калий, натрий, цинк, магний, кальций
Слабительные	Сена, фенолфталеин, биссакодил	Калий, кальций, магний, витамины группы В, С
Транквилизаторы	Хлориромазин	Рибофлавин
Химиотерапевтические средства	Метотрексат	Фолиевая кислота

* Цитируется по Л. П. Куприш и др., 1999.