

Министерство здравоохранения Украины  
Запорожский государственный медицинский  
университет  
Лаборатория по доклиническому изучению  
лекарственных средств ГФЦ МОЗ Украины

**Лекция : «Проблемы безопасности  
лекарственных средств  
на доклиническом этапе»**

# **БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ -**

характеристика лекарственных препаратов, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценке риска причинения вреда здоровью

*ВОЗ: Безопасность лекарственных средств.*

*Меморандум в области безопасных*

*Лекарственных средств и их надлежащего использования*

# **БЕЗОПАСНОСТЬ** **ЛЕКАРСТВЕННЫХ** **СРЕДСТВ**

**Заболеваемость** и смертность, связанные с применением лекарственных средств, являются одной из основных проблем здравоохранения.

**Согласно** оценкам, побочные реакции лекарственных средств являются 4-й - 6-й основной причиной смертности в некоторых странах.

**Процент** случаев госпитализации по причине таких реакций составляет 10%-20%.

**Существуют** сопутствующие серьезные экономические последствия для служб здравоохранения.

**Некоторые** страны тратят до 15%-20% своего бюджета здравоохранения на проблемы, связанные с лекарственными средствами.

*ВОЗ: **Безопасность** лекарственных средств.*

*Меморандум в области безопасных  
лекарственных средств и их надлежащего использования*



# ФОРМАТ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ДАННЫХ

(приложение к Директиве 75/318/ЕЭС с изменениями и дополнениями)

Структура регистрационного  
досье на  
лекарственный препарат

Модуль 1  
(Регион.  
админ. информ.)

Общий  
Технический  
Документ

Модуль 2

2.1 Содержание ОТД  
2.2 Введение к ОТД

ОТД

2.3 Общее  
резюме  
по качеству

2.4 Обзор  
доклин.данных

2.6 Резюме  
доклин.данных

2.5 Обзор  
клин.  
данных

2.7 Резюме  
клин.данных

Модуль 3  
Качество

**Модуль 4**  
Отчеты о до-  
клин. исслед.

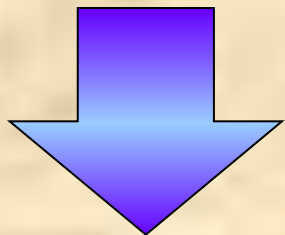
**Модуль 5**  
Отчеты о клин.  
исслед.

**ОСНОВНЫЕ РАЗНОВИДНОСТИ (по объему)**  
**ОТЧЕТОВ О ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРЕПАРАТА**

«N»...»

**ГЕНЕРИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ**

(моно- или  
поликомпонентный)



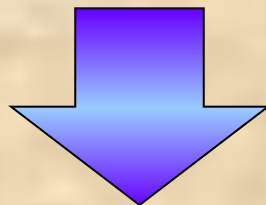
● **Острая токсичность**

- Специфическая  
активность  
(по 1-2 показателям)

**ОРИГИНАЛЬНЫЙ**

**( БРЕНД )**

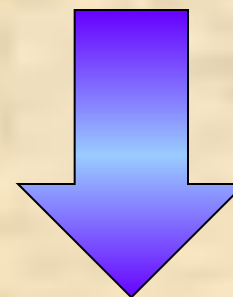
препарат или комбинация из  
**НОВЫХ** (или один из них  
новый) компонентов



- **Острая токсичность**
- **Хроническая токсичность**
- **Отдаленные последствия**
- Специфическая  
активность  
(по 3-5 показателям)

**ОРИГИНАЛЬНАЯ  
КОМПОЗИЦИЯ (БРЕНД)**

из **ИЗВЕСТНЫХ** компонентов



- **Острая токсичность**
- **Хронич. токсичность**
- Специфическая  
активность (по 1-2 показ.)

# Структура регистрационного досье на лекарственный препарат (Общий Технический Документ)

- Документация, касающаяся токсикологических и фармакологических исследований, выполненных на активной субстанции и готовой лекарственной форме препарата, должна быть приведена в Резюме доклинических данных в текстовом формате (из модуля 2) и в Отчетах о доклинических исследованиях (модуль 4). Эти отчеты должны быть представлены в порядке, описанном в Руководстве M4S2.

Прим. ред.: 1C H Harmonised Tripartite Guideline, The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Safety: Nonclinical Summaries and Organisation of Module 4, 2000.

*Фармацевтический сектор: общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС / Под ред. А.В. Стефанова (предс. редкол.) и др. – К.: МОРИОН, 2002. – стр. 10-11.*

## 4.2. Отчеты о доклинических исследованиях

*Отчеты об исследованиях должны быть представлены в следующем порядке:*

### 4.2.1 Фармакология

- 4.2.1.1 Первичная фармакодинамика
- 4.2.1.2 Вторичная фармакодинамика
- 4.2.1.3 Фармакология безопасности
- 4.2.1.4 Фармакодинамические взаимодействия лекарств

### 4.2.2 Фармакокинетика

- 4.2.2.1 Аналитические методы и отчеты о валидации *(при наличии отдельных отчетов)*
- 4.2.2.2 Абсорбция
- 4.2.2.3 Распределение
- 4.2.2.4 Метаболизм
- 4.2.2.5 Выделение
- 4.2.2.6 Фармакокинетические взаимодействия лекарств *(неклинические)*
- 4.2.2.7 Другие Фармакокинетические исследования

# Отчеты о доклинических исследованиях

## 4.2.3. ТОКСИКОЛОГИЯ

- 4.2.3.1. **Токсичность при однократном введении** (по видам животных, пути введения)
- 4.2.3.2. **Токсичность при введении повторных доз** (по видам животных, пути введения, продолжительности эксперимента, включая дополнительную оценку с точки зрения токсикокинетики)
- 4.2.3.3. **Генотоксичность**
  - 4.2.3.3.1. In vitro
  - 4.2.3.3.2. In vivo (включая дополнительную оценку с точки зрения токсикокинетики)
- 4.2.3.4. **Канцерогенность** (включая дополнительную оценку с точки зрения токсикокинетики)
  - 4.2.3.4.1. **Длительные исследования** (по видам животных, включая дополнительные исследования, которые соответственно не могут быть включены в исследования токсичности при введении повторных доз или фармакокинетики)
  - 4.2.3.4.2. **Исследования короткой или средней продолжительности** (включая дополнительные исследования по диапазону доз, которые надлежащим образом не могут быть включены в исследования токсичности при введении повторных доз, или фармакокинетики)
  - 4.2.3.4.3. **Другие исследования**



# Отчеты о доклинических исследованиях

(продолжение)

- 4.2.3.5. **Репродуктивная и онтогенетическая токсичность** (включая дополнительные исследования по диапазону доз и дополнительную оценку с точки зрения токсикокинетики). (Если используется измененный план исследований, то соответствующим образом должны быть изменены и последующие подзаголовки.)
  - 4.2.3.5.1. **Фертильность и раннее эмбриональное развитие**
  - 4.2.3.5.2. **Эмбриофетальное развитие**
  - 4.2.3.5.3. **Пре- и постнатальное развитие**, включая материнскую функцию
  - 4.2.3.5.4. Исследования, в которых дозы вводили потомству (*неполовозрелым животным*) и/ или в которых оцениваются отдаленные последствия
- 4.2.3.6. **Местная переносимость**
- 4.2.3.7. **Другие токсикологические исследования** (при их наличии)
  - 4.2.3.7.1. **Антигенность**
  - 4.2.3.7.2. **Иммунотоксичность**
  - 4.2.3.7.3. **Механистические исследования**
  - 4.2.3.7.4. **Лекарственная зависимость**
  - 4.2.3.7.5. **Метаболиты**
  - 4.2.3.7.6. **Примеси**
  - 4.2.3.7.7. **Прочее**
- 4.3. **КОПИИ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ, НА КОТОРЫЕ ПРИВЕДЕНЫ ССЫЛКИ**

# Перечень справочных руководств по ДОКЛИНИЧЕСКИМ исследованиям

- Руководства, приведенные ниже, находятся на web-сайте EMEA <http://www.emea.eu.int> или в томе 3B «Правил, регулирующих лекарственные средства в ЕС» («Rules Governing medicinal products in the EU»), в базе «Eudralex», которая находится на web-сайте Европейской Комиссии <http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html>.
- Несмотря на то, что данное приложение будет регулярно актуализироваться, заявителям рекомендуется обращаться к web-сайту EMEA в отношении самых последних версий или дополнений к руководствам, перечисленным ниже.

## Раздел 4.2.1 ФАРМАКОЛОГИЯ

НАЗВАНИЕ ДОКУМЕНТА	НОМЕР / ВЕРСИЯ
<i>Safety pharmacology studies for human Pharmaceuticals</i> Фармакологические исследования <b>безопасности</b> лекарственных препаратов для человека	CPMP/ICH/539 00/ (ICH57A)

## Раздел 4.2.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

<i>Pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals</i> Исследования <b>фармакокинетики</b> и <b>метаболизма</b> на животных при оценке <b>безопасности</b> новых лекарственных препаратов	EudraLex том 3B
<i>Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies</i> <b>Токсикокинетика:</b> оценка <u>системного</u> воздействия при исследованиях токсичности	CPMP/ICH/384/95 (ICH S3A)
<i>Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose tissue distribution studies</i> <b>Фармакокинетика:</b> Руководство для исследований по распределению в тканях после введения <b>повторных</b> доз	CPMP/ICH/385/95 (ICH S3B)

\* Выборка из прилагаемого перечня руководств сделана нами для того, чтобы представить п р и м е р ы

# Перечень справочных руководств по **ДОКЛИНИЧЕСКИМ** исследованиям

(продолжение)

## Раздел 4.2.3. **ТОКСИКОЛОГИЯ**

<i>Note for Guidance on single dose toxicity</i> Руководящие указания по <b>токсичности</b> при <u>однократном</u> введении	EudraLex том 3B
<i>Note for Guidance on repeated dose toxicity</i> Руководящие указания по <b>токсичности</b> при введении <u>повторных доз</u>	CPMP/SWP/1042/99
<i>Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing)</i> Продолжительность оценки <b>хронической токсичности</b> на животных (исследование токсичности на грызунах и не грызунах)	CPMP/ICH/300/95 (ICH S4A)
<i>Genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of Pharmaceuticals</i> Генотоксичность: Стандартный набор методов для исследования <b>генотоксичности</b> лекарственных препаратов	CPMP/ICH/174/95 (ICH S2B)
<i>Guideline on the need for carcinogenicity studies of Pharmaceuticals</i> Руководство в отношении необходимости исследований <b>канцерогенности</b> лекарственных препаратов	CPMP/ICH/140/95 (ICH S1 A)
<i>Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of Pharmaceuticals</i> <b>Канцерогенность:</b> исследования канцерогенности лекарственных препаратов	CPMP/ICH/299/95 (ICH S1B)

\* Выборка из прилагаемого перечня руководств сделана нами для того, чтобы представить п р и м е р ы

# Перечень справочных руководств по **ДОКЛИНИЧЕСКИМ** исследованиям (продолжение)

НАЗВАНИЕ ДОКУМЕНТА	НОМЕР / ВЕРСИЯ
<i>Reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility</i> Репродуктивная токсикология: определение токсичности лекарственных препаратов для <b>репродуктивной</b> системы, включая токсическое влияние на фертильность самцов	CPMP/ICH/386/95 (ICH S5A) и CPMP/ICH/136/95 (ICH S5B)
<i>Note for Guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products</i> Руководящие указания по доклиническому исследованию <b>местной переносимости</b> лекарственных препаратов	CPMP/SWP/2145/00

## ОБЩИЕ РУКОВОДСТВА

<i>Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived Pharmaceuticals</i> Доклиническая оценка безопасности лекарственных препаратов, получаемых с помощью <b>биотехнологии</b>	CPMP/ICH/302/95 (ICH S6)
<i>Replacement of animal studies by in-vitro models</i> Замена исследований на животных моделями <b>in vitro</b>	CPMP/SWP/728/95

\* Выборка из прилагаемого перечня руководств сделана нами для того, чтобы представить п р и м е р ы



## Приложение к Модулю 4

**24 Справочных руководства по доклиническим исследованиям:**

**2 Руководства по фармакологии**

**3 Руководства по фармакокинетике**

**19 Руководств по токсикологии**

**База Eudralex на сайте**

***<http://www.phsrmacos.eudra.org/F2/home.html>***

**Государственным Фармакологическим  
Центром Министерства Здравоохранения Украины  
издано ( 2000 – 2005 гг) :**

**Доклинические исследования лекарственных средств**  
(методические рекомендации) / Под.ред. Чл.-корр.АМН Украины  
А.В.Стефанова.- К.:изд.дом «Авицена», 2002.- 568 с.

**Методические рекомендации по доклинике**  
(отдельные издания) в кол-ве:

2000 год	-	10
2001 год	-	7
2002 год	-	16
2003 год	-	7
2004 год	-	4
2005 год	-	5

# Острая токсичность

Определение степени опасности исследуемого вещества для здоровья в условиях кратковременного воздействия

## Основные параметры токсичности веществ

1. Среднесмертельная доза и ее стандартная ошибка ( $LD_{50} \pm m$ );
2. Максимально переносимая доза ( $LD_0 \pm m$ );
3.  $LD_{16}$ ;
4.  $LD_{84}$ ;

- Установление уровня токсичности исследуемого фармакологического вещества и получение данных о его **токсикодинамике**;
- Определение соотношения между дозой и токсическими эффектами;
- Определение **видовой** и **половой** чувствительности лабораторных животных относительно действия исследуемого вещества;
- Установление параметров токсичности для определения доз при проведении подострых и хронических экспериментов и исследование специальных видов токсичности;
- **Сравнительная оценка токсичности** исследуемого вещества с наиболее активным из существующих прототипов или аналогов, которые используются в практической медицине.

**Доклинические исследования лекарственных средств**  
(методические рекомендации) / Под.ред. Чл.-корр.АМН Украины А.В. Стефанова.- К.:изд.дом «Авицена», 2002.- 568 с.

# Острая токсичность

*Экстраполяция токсичности лекарственных препаратов*

**Коэффициент видовой чувствительности  
(КВЧ)**

$$\frac{LD_{50} \text{ (у крыс);}}{LD_{50} \text{ (у мышей);}}$$

*\* При значении до «1» лекарственное средство не обладает видовой специфичностью, или она слабо выражена*

**Доклинические исследования лекарственных средств**  
(методические рекомендации) / Под.ред. Чл.-корр.АМН Украины А.В. Стефанова.- К.:изд.дом «Авицена», 2002.- 568 с.



# Острая токсичность

## Клинические проявления интоксикации

**Масса тела** (до введения, на 3, 7 сутки и перед умерщвлением);

### Интегральные показатели:

- общее состояние;
- изменение положения тела;
- состояние кожи;
- цвет слизистых оболочек;
- температура тела.

### Отдельные симптомы:

- саливация;
- диарея;
- изменения цвета мочи и фекалий;
- сонливость,
- тремор;
- судороги;
- МИОЗ;
- слезоточивость и др.

**Доклинические исследования лекарственных средств**  
(методические рекомендации) / Под.ред. Чл.-корр.АМН Украины А.  
В.Стефанова.- К.:изд.дом «Авицена», 2002.- 568 с.

# Острая токсичность

## Клинические проявления интоксикации

### Возможная интерпретация результатов клинических наблюдений

Клинические наблюдения	Наблюдаемые признаки	Органы, ткани и системы – возможные мишени влияния исследуемого вещества
<b>Офтальмологические симптомы (пример)</b>	А. <b>Лакримация</b> : чрезмерная слезоточивость; Б. <b>Миоз</b> : сужение зрачка независимо от наличия или отсутствия света; В. <b>Мидриаз</b> : расширение зрачка от наличия или отсутствия света; Г. <b>Экзофтальм</b> : смещение глазного яблока вперед; Д. <b>Птоз</b> : необратимое опущение верхних век; Е. <b>Хромодакриорея</b> (красная лакримация); Ж. <b>Релаксация</b> мигательных перепонок; З. <b>Затемнение роговицы</b> , воспаление радужной оболочки конъюнктивы.	Вегетативная система. Вегетативная система. Вегетативная система. Вегетативная система. Вегетативная система. Вегетативная система (геморрагии, инфекция). Вегетативная система. Глаза (воспаление).



# ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

- это не только определение  $LD_{50}$  при различных путях введения и на различных видах животных

- это и вариабельность ряда погибающих животных

- это и собственно клиническая картина передозировки и отравления ЛС различных животных

# Острая токсичность

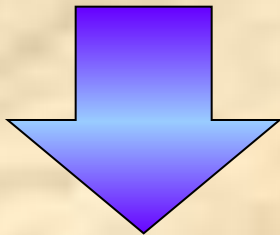
- Период наблюдения за исследуемыми животными должен быть достаточным для обнаружения признаков повреждения или восстановления органов и тканей, и обычно составляет 14 суток... однако не следует обрекать животных на длительные страдания.
- Необходимо провести вскрытие животных, выживших к окончанию срока наблюдения, а также гистологическое исследование любого органа, макроскопические изменения которого, были обнаружены при вскрытии.
- Исследование токсичности при однократном введении следует проводить таким образом, чтобы обнаружить признаки острой токсичности и выяснить причину гибели животных.
- **В ходе исследования на животных следует получить максимальное количество информации.**
- Эти исследования могут дать представления о вероятных проявлениях острой передозировки у человека и быть полезными при планировании клинических наблюдений.

# БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



## ГЕНЕРИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

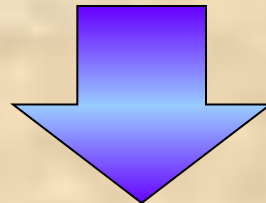
(МОНО- или  
поликомпонентный)



Ожидаемая, зависит от  
производителя субстанции и  
вспомогательных  
компонентов

## ОРИГИНАЛЬНЫЙ ( БРЕНД )

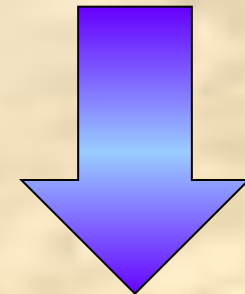
препарат или комбинация ИЗ  
**НОВЫХ** (или один из них  
новый) компонентов



Информации практически  
**нет.**  
Изучать надо всё, в т.ч. и  
зависимость от лек. формы

## ОРИГИНАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ (БРЕНД)

ИЗ **ИЗВЕСТНЫХ**  
компонентов



Ожидаемая, хотя новые  
сочетания способствуют  
возникновению новых  
свойств, в т.ч.  
нежелательных

# Факторы, способствующие повышению количества побочных эффектов ЛС

- Изменение сроков экспертной оценки и процесса регистрации новых ЛС
- Постоянное увеличение количества генерических ЛС
- Фетишизация и мифотворчество в фармакотерапии
- Самолечение и недобросовестная реклама ЛС
- Распространение БАДов
- Ошибки медицинского персонала

# Топ-групи ЛЗ и частота системних проявлень ПД в некоторых странах (2005)

Україна	WHO	Австралія	Великобританія	Швеція
Антибактеріальні ЛЗ для системного застосування	Антибактеріальні ЛЗ для системного застосування	Антибактеріальні ЛЗ для системного застосування	<b>Трициклічні антидепресанти</b>	Оральні контрацептиви
Кровозамінники і перфузійні розчини	<b>НПЗЛЗ</b>	<b>НПЗЛЗ</b>	<b>НПЗЛЗ</b>	<b>Психотропні ЛЗ</b>
Кардіологічні ЛЗ	Препарати вітамінів групи В			Антибактеріальні ЛЗ для системного застосування
Системні прояви ПД				
Алергічні ускладнення	Алергічні ускладнення	Зміни шкіри та її похідних	Гастроінтестинальні ускладнення	Зміни шкіри та її похідних
Гастроінтестинальні ускладнення	Гастроінтестинальні ускладнення	Гастроінтестинальні ускладнення	Гематологічні ускладнення	Ускладнення з боку печінки
Ускладнення з боку ССС		ССС		Порушення гемостазу

# Топ-5 фармакологічні групи ЛС по частоте ПД в некоторых регионах Украины (2005)

АР Крим	Рівненська обл.	Донецька обл.	м. Київ
J01	J01	J01	J01
<b>M01</b>	B05	B05	<b>M01</b>
<b>N02</b>	V08	C09	<b>N02</b>
B05	C04	C01	A11
L01	<b>M01</b>	C08	C01

J01 – антибактеріальні ЛЗ для системного застосування

**M01 – протизапальні і протиревматичні ЛЗ**

**N02 – анальгетики**

B05 – кровозамінники та перфузійні розчини

L01 – антинеопластичні ЛЗ

C01 – кардіотонічні препарати

C09 – засоби, що впливають на ренін-ангіотензивну систему

C04 – периферійні вазодилататори

A11 – вітаміни

V08 – рентгенконтрастні ЛЗ

C08 – антагоністи кальцію



# Виды действия НПВС на организм

## Терапевтические (лечебные)

- Противовоспалительное
- Анальгезирующее
- Жаропонижающее

## Нежелательные (побочные)

- Ульцерогенное
- Хондро-и остеотропное
- Гематотоксическое
- Гепатотоксическое
- Нефротоксическое

## Терапевтические / нежелательные

- Антиагрегантное
- Токолитическое
- Иммунодепрессивное

★ Исследуются  
на кафедре  
фармакологии  
ДГМА

# Виды действия местных анестетиков на организм

## Терапевтические (лечебные)

- Местное анестезирующее

★ Исследуются на кафедре фармакологии ДГМА

## Нежелательные (побочные)

- **ЦНС:** сонливость, потеря сознания, судороги, остановка дыхания;
- **ССС:** угнетение сократимости, желудочковые аритмии;
- Аллергические реакции.

## Терапевтические / нежелательные

- Антиаритмическое

# Виды действия антипсихотических средств на организм

## Терапевтические (лечебные)

- Антипсихотическое;
- Противорвотное.



## Нежелательные (побочные)

- **ЦНС:** острая дистония, акатизия, паркинсонизм, злокачественный нейролептический синдром;
- Запоры;
- Лекарственный (токсический) гепатит;
- Лейкопения, агранулоцитоз;
- Увеличение массы тела;
- Снижение либидо и потенции у мужчин;
- Токсическая ретинопатия;
- Дерматиты.

## Терапевтические / нежелательные

- Гипотермическое;
- Гипотензивное;
- Седативное;



Исследуются  
на кафедре  
фармакологии  
ДГМА

# Виды действия транквилизаторов на организм

## Терапевтические (лечебные)

- Анксиолитическое. ★
- Снотворное; ★
- Вегетокоригирующее; ★
- Противосудорожное. ★

## Нежелательные (побочные)

- **ЦНС:** дневная сонливость, антероградная амнезия, головокружение, головная боль и т. Д.;
- **Двигательные нарушения:** нарушения координации движений, замедление реакции, оглушенность, чувство усталости; ★
- **Лекарственная зависимость.**

## Терапевтические / нежелательные

- Миорелаксантное;
- Седативное; ★

★ Исследуются  
на кафедре  
фармакологии  
ДГМА

# Изучение безопасности нейротропных препаратов на доклиническом этапе

Согласно «Руков...»

Чем дополнить  
«Руководства» из групп.  
«Инструкций ....»

Согласно «Инструкций по  
медиц.прим. ...» по  
ф/терап. группам

# Изучение безопасности нейротропных препаратов на доклиническом этапе

Согласно «Руководства по доклиническому изучению ...»

Чем дополнить «Руководства» из групп. «Инструкций»

Согласно «Инструкций» по группам

- *аллергогенность;*
- *иммунотоксичность;*
- *раздражающие свойства;*
- *мутагенность с прогнозом канцерогенности;*
- *эмбриотоксичность;*
- *тератогенность.*

# Изучение безопасности нейротропных препаратов на доклиническом этапе

Согласно «Руков...»

Чем дополнить  
«Руководства» из групп.  
«Инструкций»

Согласно  
«Инструкций.....» по  
группам

Местные анестетики

Седативные

Транквилизаторы

Антиманиакальные

Нейролептики

П/эпилептические

П/паркинсонические

НПВС и ННА

Наркотические  
анальгетики

Психостимуляторы

Ноотропы

Антидепрессанты

# Изучение безопасности нейротропных препаратов на доклиническом этапе

Согласно «Инструкций...»  
по группам

Согласно «Руков...»

Чем дополнить  
«Руководства...» из  
групп. «Инструкций...»

- **Местные анестетики:**

*физическая работоспособность и поведенческие реакции, состояние сердечно-сосудистой системы;*

- **Антипсихотические средства (нейролептики):**

*функциональное состояние внутренних органов, кроветворная функция, масса тела и т.д.;*

**НПВС:** *ульцерогенность, хондро-и остеотропные свойства, гематотоксическая активность, гепатотоксичность нефротоксичность.* **и другие .....**