

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



Лекция № 3

- Реакции, связанные с повторным применением ЛС (НЭ типа С)
- Непрогнозируемые НЭ (Тип В)
- Комбинированное применение ЛС
- Факторы, влияющие на биодоступность и эффективность ЛС

Реакции, связанные с ПОВТОРНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ЛС

1. **КУМУЛЯЦИЯ** (от лат. *cumulatio* - увеличение, скопление) - ↑ **интенсивности** ответной реакции организма на повторное введение лекарства.

2. **ТОЛЕРАНТНОСТЬ** (от лат. *tolerantia* - терпение) - ↓ **интенсивности** ответной реакции организма на повторные введения ЛС.

2а. **ТАХИФИЛАКСИЯ** (от греч. *tachys* - быстрый, *phylaxis* - бдительность, охрана) - состояние при котором частое введение ЛС вызывает развитие толерантности уже через несколько часов, но при достаточно редких введениях ЛС его эффект сохраняется в полной мере.

3. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ** - состояние психики и/или физическое состояние, которое характеризуется **трудно преодолимым стремлением повторно принимать ЛС**, чтобы добиться особого психического эффекта или избежать дискомфорта при отсутствии лекарства в организме.



1. КУМУЛЯЦИЯ

Материальная

связана с накоплением в организме **молекул лекарства или его метаболитов**-высоколипофильных веществ с низкой скоростью элиминации

бромиды, сердечные гликозиды, антикоагулянты непрямого действия, НПВС, барбитуровые препараты

Функциональная

накапливается не само ЛС, суммируются **эффекты** (после элиминации) этого лекарства, которое оказывает необратимое воздействие на субстрат

тиклопидин, этанол, ингибиторы MAO, свинец

2. ТОЛЕРАНТНОСТЬ

фармакодинамические механизмы

- * **Десенситизация** - ↓ чувствительности рецептора к ЛС (В-АМ; слабительные);
- * **Down-регуляция:**
 - ↓ числа рецепторов к ЛС (*опиоидные анальгетики*);
 - **истощение эндогенных метаболитов**, участвующих в их фармакодинамике: *восст-гл глутатиона (нитроглицерин), энкефалинов, эндорфинов (опиаты)*;
 - ↑ содержания в мембране клеток особого **Р-ГП**, активно удаляющего ЛС (*целипролол, циклоспорин, дексаметазон, ивермектин, верапамил, винкрестин*);
- * **Up-регуляцией** - ↑ числа рецепторов к ЛС (В-АБл);
- * **Включение компенсаторных механизмов** регуляции (гипотензивные ЛС → ↑ ЧСС, ОЦК)

фармакокинетические механизмы

- * ↓ скорости и полноты всасывания лекарства (*мышьяковистый ангидрит → ↓ рН в кишечнике*).
- * **индуцирование ферментов, инактивирующих ЛС:** *фенобарбитал, карбамазепин, глутетимид, клофибрат, фенитоин (дифенин), рифампицин, гризеофульвин*

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Формы:

Наркотическая (наркомания) — характеризуется все ↑, непреодолимым влечением к введению данного ЛС все увеличивая его дозы

Пристрастие - отказ от ЛС вызывает только ощущение легкого дискомфорта, или развернутой картины психологической зависимости без развития физической зависимости

Злоупотребление ЛС — самовольное применение ЛС в дозах и такими способами, которые отличаются от принятых медицинских или социальных стандартов в данной культуре и в данное время.

Критерии:

Психологической зависимостью — развитием эмоционального дистресса при прекращении приема

Физической зависимостью — изменение физиологического состояния организма, которое требует постоянного присутствия в нем ЛС для поддержания состояния физиологического равновесия.

Абстинентный синдром (лат. abstinencia — воздержание) — комплекс психических и нейровегетативных расстройств в виде нарушения функции в сторону, противоположную той, которая характерна для действия ЛС.

Основные психоактивные вещества, способные вызывать зависимость

| | Физическая зависимость | Психологическая зависимость | Толерантность |
|--|--|---|---|
| Вещества, угнетающие ЦНС <ul style="list-style-type: none"> • Производные каннабиса (гашиш, анаша, план, марихуана, чарс), • Опиоиды (алколоиды опия и синтетические аналоги морфина, опий-сырец (маковая соломка, ханка), героин) • Барбитураты • Алкоголь | <p>++++</p> <p>++++</p> <p>++++</p> <p>+++</p> | <p>++++</p> <p>++++</p> <p>+++</p> <p>+++</p> | <p>++++</p> <p>++++</p> <p>++</p> <p>++</p> |
| Анксиолитики <ul style="list-style-type: none"> • длительного действия (диазепам) • короткого действия (алпразолам) | <p>+</p> <p>++</p> | <p>+++</p> <p>+++</p> | <p>+</p> <p>+</p> |
| Стимуляторы ЦНС <ul style="list-style-type: none"> • амфетамин • кокаин • кофеин, • никотин (табак) | <p>?</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> | <p>+++</p> <p>+++</p> <p>+</p> <p>+</p> | <p>++++</p> <p>++</p> <p>?</p> |
| Галлюциногены <ul style="list-style-type: none"> • мескалин, пейо | <p>0</p> | <p>++</p> | <p>++</p> |



Непрогнозируемые НЭ (Тип В)

Гиперчувствительность или *аллергия*: повышенная или извращенная реакция организма на повторный прием ЛС.

Псевдоаллергические реакции - неиммунологические реакции, гистаминолибераторный эффект.

Идиосинкразия (греч. *idios* - своеобразный, *syncrasis* - смешение) - повышенная или извращенная реакция организма на ЛС. В основе имеет преимущественно **наследственные дефекты ферментных систем**.

Индивидуальная непереносимость ЛС

Аллергические реакции на ЛС

| Тип АР | Механизм | ЛС |
|-------------------------------------|--|--|
| I – анафилактический | Ig-E, связавшись с АГ на поверхности ТК, приводит к выделению гистамина → крапивница, отеки, аллергическую БА, анафилактический шок, и др. | Пенициллины, цефалоспорины, альбумин, бензодиазепины, сукцинилхолин и др. |
| <i>Гистаминолибераторный эффект</i> | | Морфин, меперидин, полимиксин В, тиопентал-натрия, протамин, тубокурарин, атракурий, рентгенконтрастные вещества |
| 2 Цитолитический | IgG и IgM —АТ, активируют систему комплемента, взаимодействуя с АГ на поверхности клеток крови, эндотелия сосудов, гепатоцитов, эпителия почек. | метилдофа → гемолитическую анемию, анальгин → агранулоцитоз |
| 3– иммунокомплексный, | АТ образуют комплексы с АГ и компонентом, которые взаимодействуют с эндотелием (повреждая его) → сывороточная болезнь, лекарственную лихорадку, острый интерстициальный нефрит, аллергический васкулит и др. | рентгенконтрастные вещества, декстраны, протамин, перфторкарбоны, пропанидид, сульфаниламиды |
| 4 клеточный | включающие сенсibilизированные Т-Лф, Мф. | при нанесении на кожу ЛС → контактный дерматит |

Идиосинкразия

| дефицит/атипичность | при введении | Клинически проявляется |
|--|--|--|
| <p>Гл-6 ФДГ в эритроцитах → ↓ NADPH → ↓ восстановления глутатиона</p> | <p>окислители, прооксиданты: сульфаниламиды, примахин, нитрофураны, хлорамфеникол</p> | <p>↑ токсическое действие на мембраны эритроцитов → массивный гемолиз</p> |
| <p>метгемоглобинредук-тазы → ↑ метгемоглобина</p> | <p>местн. анестетики, нитраты и др.</p> | <p>метгемоглобинемия</p> |
| <p>псевдохолинэстеразы сыворотки крови</p> | <p>Сл. эфиры: Сукцинилхолин; кокаин, дикаин, и др.</p> | <p>Пролонгация токсического действия ЛС: длит-ый паралич дых-ной мускулатуры; ДЦ</p> |
| <p>глюкуронил-трансферазы → ↑ ЛС → прямое токсическое действие на миокард</p> | <p>Хлорамфеникол</p> | <p>«грей-синдром» - (кардио- васкулярный) у недоношенных и новорожденных: прогрессирующий цианоз, диспноэ, сердечно-сосудистая недостаточность. Летальность — до 40 %</p> |
| <p>Каталазы → ↓ нейтрализация перекисей</p> | <p>медленного образования O</p> | <p>Рецидивирующее изъязвление слизистой ротовой полости, носоглотки → гангрена</p> |



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- явление, когда одновременное применение 2 и более препаратов дает эффект, который отличается от эффекта каждого из них в отдельности

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ

СРЕДСТВ классифицируют по конечному результату

1. качественному :

- * рациональное → ↑ желаемого терапевтического результата;
- * Нерациональное → ↑ патологических реакций,

2. количественному :

- * синергизм,
- * антагонизм,

3. по фазам (этапам) действия:

- * фармацевтическая,
- * фармакологическая: фармакокинетическая,
фармакодинамическая.

1. По качественному результату:

Взаимодействие приводящее к

1. патологическим/побочным реакциям - нерациональное:

- * чрезмерный терапевтический эффект (диуретики/ CaCl_2 +сердечные гликозиды →аритмии);
- * токсический эффект (гентамицин+фуросемид → ото- и вестибулотоксические);
- * ↓ или устранение терапевтического эффекта (фуросемид + НПВС);

2. желаемому терапевтическому результату – рациональное используется для:

- * ↑ фармакотерапевтического лечения (ГБ: *тиазидный диуретик + антагонист кальция; антагонист кальция дигидропиридинового ряда + β-адреноблокатор*)
- * ↓ токсического действия или других побочных эффектов: антидотная терапия

2а. По количественному результату:

| Взаимодействие | Примеры: |
|---|--|
| Синергизм (греч. <i>syn</i> — вместе; <i>erg</i> — работа) — ↑ эффекта комбинации ЛС | |
| Аддитивное действие - эффект комбинации ↓ их суммы, но ↑, чем эффект каждого из них (1+1=1,75) | Для ЛС одной фармгруппы: нитроглицерин + β-АБл при ИБС; β-АМ + теофиллин при БА; |
| Суммация - равен простой сумме эффектов (1+1=2); | Для ЛС одной фармгруппы : ацетилсалициловая кислота + парацетамол Закись азота + эфир для наркоза |
| Потенцирование - ↑ суммы эффектов (1+1= 3); | Наркозные ЛС+транквилизаторы → потенцированный наркоз; преднизолон и адреналин при шоке, каптоприл и нифедипин; транквилизаторы + клофелин при АГ; Антипсихотические средства + индометацин →↑угнетение ЦНС – сонливость, кома |
| Сенситизация (1+0= 3) | Аскорбиновая кислота+препараты железа |

синергизм

```
graph TD; A[синергизм] --> B[Прямой - препараты действуют на один и тот же субстрат]; A --> C[Непрямой или косвенный - препараты имеют разную точку приложения]; B --> D[гипогликемическое действие инсулина + синтетические гипогликемические средства]; C --> E[бронхолитики из групп β₂-АМ и М-ХБл];
```

Прямой - препараты действуют на один и тот же субстрат

гипогликемическое действие инсулина + синтетические гипогликемические средства

Непрямой или косвенный - препараты имеют разную точку приложения

бронхолитики из групп β_2 -АМ и М-ХБл

26. По количественному результату:

Взаимодействующие препараты

Антагонизм (греч. anti — против; agon — борьба) - ↓ или полное устранение действия одного ЛС другим - оказывают разнонаправленное действие ($1+1=0,75$)

ФИЗИЧЕСКИЙ:



Ca^{2+} +тетрациклин;
сорбенты по
отношению к
токсинам

ХИМИЧЕСКИЙ:



натрия
тиосульфат+цианиды (= роданиды);
кислоты + щелочи,
калия перманганат+ морфин

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ (ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ):



непрямой или косвенный - влияют на различные структуры (*пилокарпин + М-х/м; адреналин + а/м; ацеклидин+папаверин*)

прямой - ЛС влияют на одни и те же структуры: *гистамин+эпинефрин пилокарпин — М-х/м + атропин — М-х/бл*)

двухсторонний (неодикумарин — [филлохинон](#))

односторонний антагонизм
(пилокарпина гидрохлорид и атропина)

Взаимодействие ЛС

3. По фазам (этапам) действия:

- 1. фармацевтическая фаза** возникает до введения ЛС в организм больного - взаимодействие в одном шприце (в одной инфузионной системе);
- 2. фармакологическая фаза:**
 - * **фармакокинетические** реакции взаимодействия возникают в процессе всасывания, распределения, вытеснения из белковых связей, метаболизма (ферментативная индукция или ингибция), экскреции → изменение концентрации препарата, необходимой для специфического действия на рецепторы;
 - * **фармакодинамические** - нарушаются возникновение и реализация фармакологического эффекта лекарств (как основной, так и побочный). В основе этого вида взаимодействия лежат также биохимические и физико-химические реакции, которые происходят не между самими лекарственными веществами, а между веществами и функциональными системами клеток.

1. фармацевтическая фаза

| Взаимодействующие препараты | результат взаимодействия |
|---|--|
| производные фенотиазина (аминазин и др.), кислота аскорбиновая, препараты вит-ов гр. В, амфотерицин Б, фуросемид, этамзилат, аминофиллин (эуфиллин), ампициллин, дипиридамол. | не рекомендуют смешивать ни с какими препаратами → потеря биологической активности |
| Р-р глюкозы д/инк (стаб-ый HCl, pH 3,5-6,5) + адреналина г/хл; + сердечные гликозиды; + натрия кофеин-бензоат | <ul style="list-style-type: none">• разложение адреналина;• инактивация СГ в кислой среде преп-та• образуется осадок бензойной кислоты |
| Бендазол (Дибазол) + Панангин + Папаверина гидрохлорид | <ul style="list-style-type: none">• Образуется осадок основания бендазола;• взаимное ↓ растворимости при охлаждении (ниже + 18⁰ C); образуется осадок папаверина-основания |
| в присутствии остатков спирта | <ul style="list-style-type: none">• разрушается окситоцин• образуется осадок кальция глюконата |
| остатки щелочей на инструментах | разрушение дикаина, адреналина г/хл, норадреналина г/тартрата |
| Кислота аскорбиновая +натрия никотинат; + пиридоксина г/хл; + кальция пантотенат + тиамин бр. (хл.); + цианокобаламин | разложение кислоты аскорбиновой |

2. фармакологическая фаза

фармакокинетическая фаза - на этапе всасывания

| Взаимодействующие препараты | результат взаимодействия |
|--|--|
| Антацидные ср-ва, препараты железа + пенициллины, тетрациклины | Образуют комплексы, которые практически не всасываются |
| Ионы щелочноземельных металлов (<u>кальция</u> лактат, глюконат, глицерофосфат, <u>магния</u> сульфат, оротат) + АСК, сульфаниламидами | |
| Влияние на величину pH в ЖКТ | |
| Антацидные ср-ва, бл H_2 -ГР + сульфаниламиды, фуразолидон, нитрофурантоин, дигоксин, НПВС, непрямые антикоагулянты, пентабарбитал, тетрациклины | \uparrow pH \rightarrow \uparrow степени ионизации \rightarrow \downarrow всасывание |
| Сл. к-ты: АСК, Аскорбиновая к-та | \downarrow pH \rightarrow \uparrow всасывание |
| Влияние на моторику ЖКТ | |
| спазмолитики, М-х/бл +тетрациклин и дигитоксин | \downarrow перистальтику ЖКТ \rightarrow \uparrow всасыванию |
| Метоклопрамид + этиловый спирт, парацетамол, тетрациклины и бензодиазепины | \uparrow перистальтику ЖКТ \rightarrow быстрее начинается действие |
| медленно резорбирующиеся ЛВ (сердечные гликозиды, циметидин и др.) | не будут успевать всасываться, и это \downarrow терапевтический эффект. |

2. фармакологическая фаза

фармакокинетическая фаза - на этапе распределения

| Механизм | сопутствующее лечение | Взаимодействующие препараты |
|--|--|---|
| Связь с белками (на 80—90 % и его клиренс зависит от связи с белком) | НПВС, натрия вальпроат, сульфаниламиды | ↑ дигоксина, фенитоина, антикоагулянты (варфарин), метотрексата |
| Транспорт через тканевые барьеры | | |
| Ускорение транспорта | Кофеин, аминофиллин Пробеницид | ↑ пенициллинов (при менингите) амоксициллин |
| Замедление транспорта | Аминогликозиды, полимиксины, тетрациклины, фенитоин Сосудосуживающие средства (адреналин), | ↓ резорбцию железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты местноанестезирующие препарат → пролонгирования анестезии |

фармакокинетическая фаза - на этапах конъюгации и элиминации

| Механизм | сопутствующее лечение | Изменение концентрации ЛС |
|--|---|---|
| ЛС, улучшающих гемодинамику (сердечные гликозиды, диуретики) | СГ | может повысить всасывание других препаратов. |
| ингибиторы микросомального метаболизма →↑ действие ряда ЛС → возникновению побочных эффектов | аллопуринол, хлорамфеникол (левомецетин), циметидин, ципрофлоксацин, кларитромицин, дилтиазем, дисульфирам, эноксацин, эритромицин, флуконазол, итраконазол, изониазид и др | теофилина, варфарина, карбамазепина, метилпреднизолон |
| Индукция ферментов →↑ метаболизм, ↓ терапевтический эффект | Рифампицин, гризеофулвин, противосудорожные ЛС (барбитуратов, фенитоина, карбамазепина), клофибрат | ↓ КОКи, варфарин, циклоспорин, ГКС, кетоконазол, теofilлин, хинидин, дигитоксин и верапамил, вит. К и Д |

Фармакодинамическая фаза

| результат взаимодействия | сопутствующее лечение | Взаимодействующие препараты |
|--|---|--|
| Конкуренция за специфические рецепторы | агонисты | антагонисты |
| Взаимодействие эффектов | Антагонисты Ca^{2+} | Ингиб АПФ \rightarrow \downarrow АД; |
| | Омепрозол | Амоксициллин, кларитромицин \uparrow антихеликобактерное |
| Изменение кинетики в месте действия | Ингиб. МАО (дезипрамин), клонидин | \downarrow Гуанетидин \rightarrow \uparrow АД |
| | | |

Влияния пищи на биодоступность ЛС

| Пищевые продукты | Лекарственные препараты | Результат взаимодействия |
|---|---|--|
| | парацетамол, фуросемид, фенобарбитал, эритромицин | ↓ всасывания смешиваясь с пищей |
| Фруктовые соки | Эритромицин, пенициллины | ↓ pH → Инактивация ЛС |
| Fe, Ca ²⁺ -содержащие (молоко и молочные продукты) | тетрациклины, хлорамфеникол (левомицетин), фторхинолоны, Противогрибковые имидазолы | ↓ всасывания вследствие образования нерастворимых комплексов |
| Танин (чая, кофе) | Алкалоиды Сод-ие гетероциклы | |
| п/е | ЛС, метаболизируемые в печени при первом прохождении (анаприлин, метапролол, нитрофурантоин, спиронолактон, рибофлавин), Гризифульвин, вит А, Д, Е, К | ↑ концентрация |
| приём пищи | метронидазол, нитразепам, оксазепам, преднизолон, хлорпропамид | на всасывание не влияет |

Влияния продуктов на активность ЛС

| Пищевые продукты | Лекарственные препараты | Результат взаимодействия |
|---|-----------------------------------|--|
| Продукты, содержащие амины (сыр, масло, кофе, копченая сельдь, бобы, бананы, шоколад) | Ниаламид (ингибитор МАО) | ↑ АД, опасность спазма сосудов, гипертонического криза, кровоизлияния в мозг |
| с высоким содержанием К ⁺ (абрикосовый и морковный соки, | диуретики, препараты наперстянки | Предотвращение гипокалиемии, ↓ токсичности сердечных гликозидов |
| персики, чернослив, бананы, ананасы, баклажаны, укроп, фасоль, шпинат) | И-АПФ, БлРАТ | гиперкалиемия |
| Листовые овощи, содержащие филлохиноны | антикоагулянты непрямого действия | ↓ эффекта антикоагулянтов |



Влияние алкогольных напитков различной крепости на активность ЛС

| Лекарственные препараты | Результат взаимодействия с алкоголем |
|--|---|
| Антибиотики, сульфаниламидные препараты, антигельминтные средства Барбитураты, резерпин, морфин, аминазин, мепробамат, седуксен | Усиление токсичности, снижение активности ЛС |
| Инсулин | тяжелая гипогликемия |
| Нитроглицерин | Резкое снижение АД |

Зависимость действия лекарств от возраста, пола и индивидуальных особенностей организма. Значение

От пола: суточных ритмов.

- 1) гипотензивные средства – клонидин, β -адреноблокаторы, диуретики могут вызывать нарушение сексуальных функций у мужчин, но не влияют на работу репродуктивной системы женщин.
- 2) анаболические стероиды вызывают бóльший эффект в организме женщин, чем в организме мужчин.
- 3) мужские половые гормоны стимулируют синтез микросомальных ферментов печени, элиминация некоторых лекарственных веществ (ацетаминофен, верапамил, бензодиазепины, пропранолол) происходит быстрее у мужчин

В) От индивидуальных особенностей организма:

дефицит или избыток тех или иных ферментов метаболизма ЛС приводит к увеличению или уменьшению их действия

- Г) От суточных ритмов: изменение действия ЛС на организм количественно и качественно в зависимости от времени суток

Лекарство и возраст



| | дети | пожилые |
|--|--|--|
|  | <p>Анатомо-физиологические особенности каждого года существования ребенка как иной тип организма:</p> | <p>Повышение уровня заболеваемости</p> |
| <p>чрескожное всасывание</p> | <p>через кожу новорожденных легко проникают многие химические вещества и могут вызвать тяжелое отравление.</p> | <p>↓ всех слоев, микроциркуляции → ↓ всасывания</p> |
| <p>интенсивность метаболических процессов</p> | | |
| | <p>Повышенным обменом веществ</p> | |
| | <p>Незавершенное развитие отдельных систем незрелость ферментативных систем печени</p> | <p>↓ функции печени (из-за атроф. процессов) → ↓ метаболизма ЛС → ↑ биодоступности пропранолола, лабеталола, бл Са-каналов, бензодиазепины</p> |

Лекарство и возраст

| распределение | дети | пожилые |
|--|---|---|
| <p>СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ ЛС, распределяющихся в жидкой среде: аминогликозиды, атропин</p> | <p>высокое → детям назначаются в большей дозе на 1 кг массы тела, чем взрослым</p> | <p>↓ общего содержания воды</p> |
| <p>СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКА В КРОВИ и аффинность альбуминов к лекарственным средствам → конкурентное отношение между ЛС, продуктами метаболизма за связь с альбуминами</p> | <p>у детей снижено, сульфаниламиды, салицилаты, имеющими высокое сродство к белкам плазмы крови → ↑ риск развития ядерной желтухи</p> <p>сам билирубин может вытеснять ЛП из комплекса с альбумином, → ↑ фармакологической активности ЛС и объема его распределения</p> | <p>↓ сывороточного альбумина → ↓ связывания ЛС: св. концентрация напроксена у больных пожилого возраста в 2 раза больше, чем у молодых</p> <p>↑ кислых α-гликопротеинов → ↑ связывание ЛС-оснований (лидокаин, дизопирамид)</p> |

Виды повреждающего воздействия на плод

- * **эмбриолетальный и эмбриотоксический эффект** — заключается в отрицательном влиянии вещества на зиготу и бластоцисту, находящихся в просвете фаллопиевых труб или в полости матки;
- * **тератогенный эффект** (от греч. teras, род. падеж teratos чудовище, урод и ...генез) - **возникновение уродств** (разл. нарушения зародышевого развития) в результате как наследственных, так и ненаследственных изменений;
- * **фетотоксический эффекты** — ЛС не вызывают аномалий у плода, но **влияют на функционирование его органов и систем**. Проявляется в развитии гидроцефалии и специфических повреждений органов, ЦНС

Классификация категорий риска ЛС при беременности

В соответствии с рекомендациями УКК пищевых продуктов и ЛС США



- * **категория А:** ЛС, безвредны для плода на протяжении всей беременности (хлорид калия, препараты железа, витамины);
- * **категория В:** экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей (инсулин, метронидазол);
- * **категория С:** на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие ЛП, но контролируемых испытаний не проводилось (изониазид, противопаркинсонические препараты, антидепрессанты);
- * **категория D:** применение ЛП сопряжено с определённым риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие (диазепам, доксициклин, канамицин);
- * **категория X:** доказано тератогенное действие ЛП, приём противопоказан до и во время беременности (карбамазепин, стрептомицин и др.).



Канцерогенность

Механизмы канцерогенеза чрезвычайно сложны, но могут быть объединены в 3 группы:

- * **Изменение в структуре ДНК** под влиянием лекарства. Данный механизм возможен у алкилирующих противоопухолевых средств, антибиотика гризеофульвина.
- * **Угнетение иммунной системы** (в норме иммунная система отслеживает возникновение злокачественных клеток и обеспечивает их уничтожение).
- * **Изменение гормонального фона**. Нарушение естественного гормонального фона служит толчком для развития опухолевого роста в гормонзависимых тканях.

Мутагенность

- * некоторые алкалоиды: [колхицин](#) - один из самых распространённых в селекции мутагенов, [винкамин](#), [подофиллотоксин](#);
- * окислители и восстановители ([нитраты](#), [нитриты](#), [активные формы кислорода](#));
- * [Цитостатики](#) - [алкилирующие](#) агенты (например, [иодацетамид](#));
- * нитропроизводные мочевины: [нитрозометилмочевина](#), [нитрозоэтилмочевина](#), [нитрозодиметилмочевина](#) - часто применяются в сельском хозяйстве;
- * препараты ртути,
- * [иммунодепрессанты](#).