

R E Z I S T E N Ț A M I C R O B I A N Ț Ă

NATURALĂ

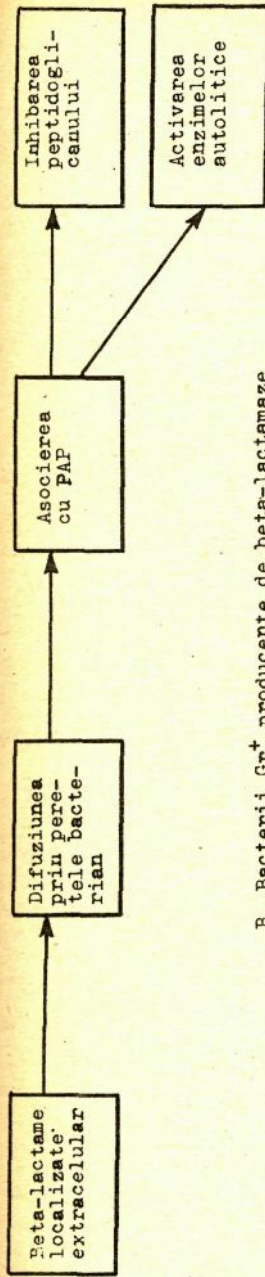
DOBÎNDITĂ

<p>De tip streptomicinic (su brusc) ("single step")</p> <p>se caracterizează prin mutații după une sau două contacte cu antibioticul și nu depinde de doza lui (e caracteristic pentru streptomicină, rifampicină, novobiocină, macrolide, fuzidină)</p>	<p>De tip streptomicinic. (lent, "multiple step")</p> <p>se caracterizează prin mutații multiple cu mero-risă doză (e caracteristică pentru peniciline, cefalosporine, tetraciclina, levomicetină, polimixine, vancomicină)</p>	<p>cromozomială</p> <p>transferul materialului genetic în-cadrat în cromozomi prin intermediul mutațiilor spontane sau depresiunii genelor ce controlează sinteza de enzime</p>
<p>extrecromozomială</p> <p>informații despre rezistență se conțin în plasmide - elemente de ADN, care cuprind factori R, responsabili de rezistență. Majoritatea conțin un factor sexual - factorul de transfer al rezistenței (RTF). Ea se transmite între aceleași tulpini de germeni sau la tulpini diferite dar limitată între Germeții, aparținând la specii sau genuri diferite.</p>		

R E Z I S T E N Ț A M I C R O B I A N Ț Ă

<p>Mecanismele genetice de transmisie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conjugarea - proces sexual de transmitere a materialului genetic la contactul direct prin intermediul punților plasmatiche. Rezistența apare repede și poate fi chiar polirezistentă. - Transformarea - procesul de transmitere a materialului, ce conține ADN de la celulele lezate la recipienti. În acest caz pot fi transmise molecule întregi de ADN sau fragmente. - Traducerea - transmiterea materialului genetic, ce determină rezistența (fragmente mici ale genomului) prin intermediul bacteriofagilor 	<p>Mecanismele biochimice de transmisie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sinteza enzimelor ce inactivează antibioticele (beta-lactamele inactivează penicilinele și cefalosporinele; acetilazele, adenilazele, fosforilazele - aminoglicozidele). - Modificarea permeabilității și transportului membră și ca rezultat antibioticul nu stinge locul de acțiune. - Formarea de așa-numiți anti-metaboliți ce măsoară efectul antibioticului. - Dereglarea proceselor metabolice cu alterarea locului acțiunii antibioticilor. 	<p>Căile de combatere a rezistenței</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sinteza sau căpătarea de antibiotice noi rezistente la enzime (peniciline și cefalosporine de generații 3 și 4, aminoglicozide semisintetice). - Sinteza de substanțe care inactivează enzimele microbiene, relevând efectul antibioticului (acidul clavulonic, sulbactamul etc.) - Utilizarea de doze majore. - Excluderea antibioticilor din administrare pentru o anumită perioadă de timp (6-12 luni) - Intercizarea administrării locale neargumentate a antibioticilor
--	--	--

A. Bacterii Gr⁺ neproducerente de beta-lactamaze



B. Bacterii Gr⁺ producente de beta-lactamaze

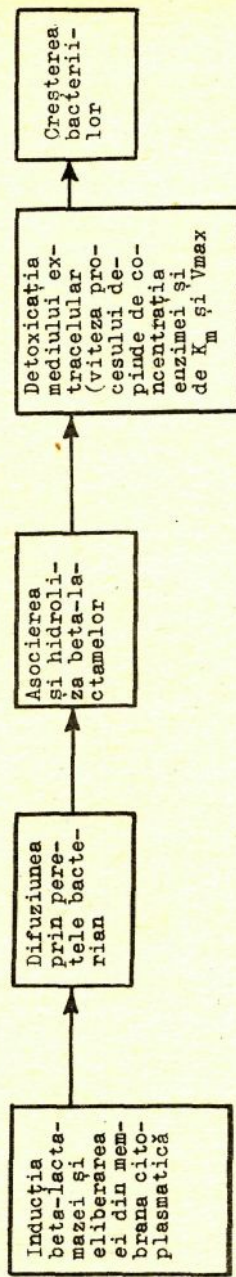


Fig. 33. Rezistența bacteriilor Gr⁺ față de antibioticele beta-lactamice (după Brian, 1984)
 PAP - proteine asociate cu peniciline; V_{max} - cantitatea totală a enzimelor din celula bacteriană;

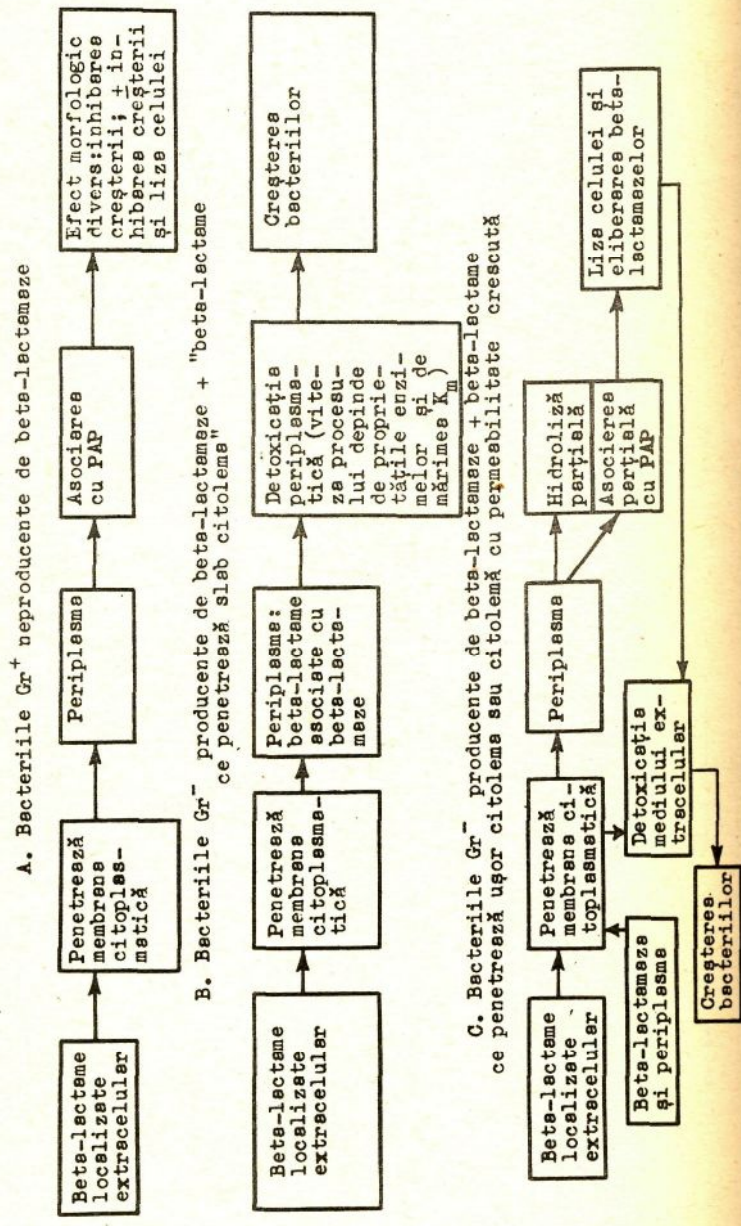
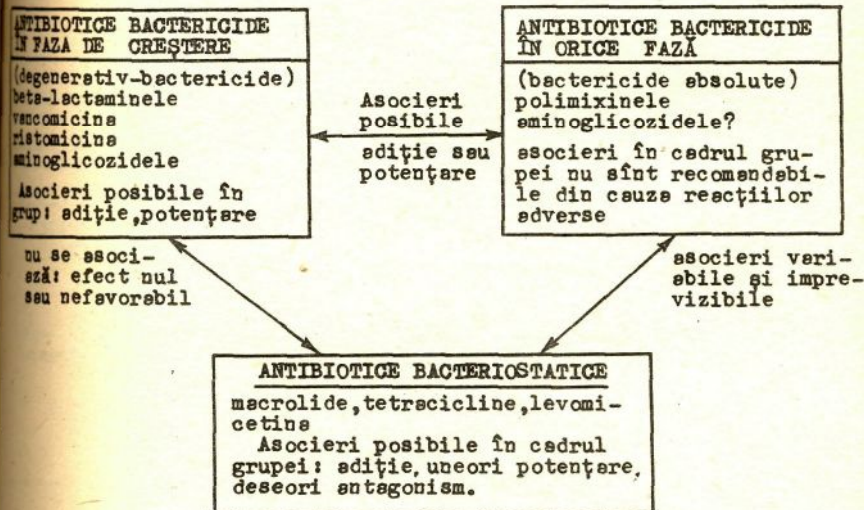


Fig. 34. Rezistența bacteriilor Gr⁻ față de antibioticele beta-lactamice (după Brien, 1984) PAP-proteine asociate cu periplasma.

PRINCIPIILE ASOCIERII ANTIBIOTICELOR

(după spectrul de acțiune, după mecanismul de acțiune, după reacțiile adverse)

MECANISMUL DE ACȚIUNE



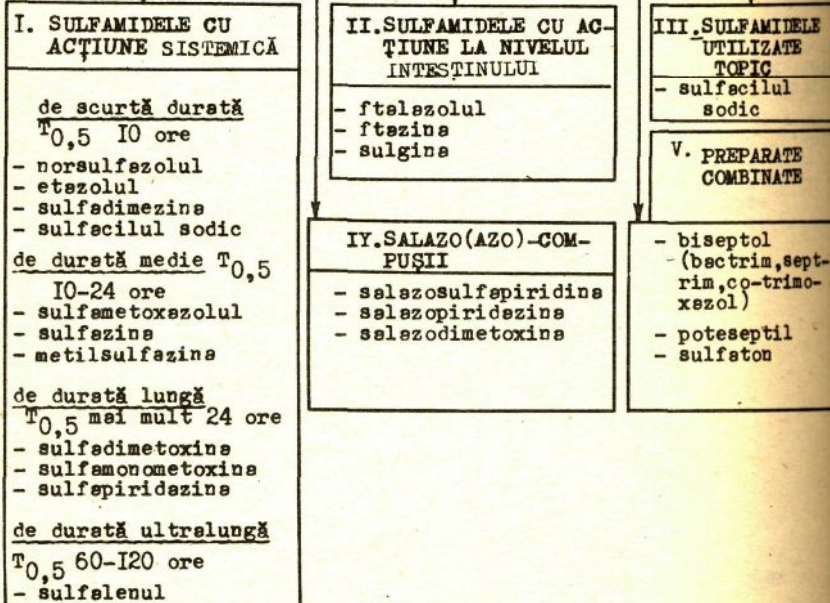
INDICAȚIILE ASOCIERII ANTIBIOTICELOR

- Maladiile cauzate de microflora mixtă, față de care antibioticele individuale nu prezintă eficacitate marcată;
- Boli acute, grave, cu pericol pentru viață cînd diagnosticul bacteriologic este imposibil;
- Posibilitatea dezvoltării rezistenței la tratamentul îndelungat;
- Maladii, provocate de anumite bacterii față de care e stabilită o eficacitate mai înaltă a asociațiilor de antibiotice;
- Preîntîmpinerea efectelor toxice cu atingerea efectului mai rapid la utilizarea de doze mai mici

S U L F A M I D E

remedii chimioterapice sintetice - derivații acidului sulfenilic, capabile să inhibe dezvoltarea unui șir de bacterii Gr + și Gr -, chlamidii, precum și unele protozoare și fungi patogeni

C L A S I F I C A Ț I A



INDICAȚII	REAȚII ADVERSE
<ul style="list-style-type: none"> - Infecții ale căilor urinare, produse de germeni sensibili - Infecții biliare bacteriene - infecțiile căilor respiratorii - Infecțiile ORL - Infecțiile tubului digestiv (dizenterie, colite, enterocolite) - meningita meningococică - nocardioză, trahom, toxoplasmoză - limfogranulomatoză veneriană - dermatita herpetiformă - conjunctivite și infecții oculare superficiale 	<p>Reacții alergice:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) erupții cutanate banale b) febră c) edemul angioneurotic (mai rar) d) boala serului, fotosensibilizare, vasculite alergice (rar) e) eritemul exudativ major - sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell (rar însă grave) f) șoc anafilactic <ul style="list-style-type: none"> - <u>anemie hemolitică</u> (imună sau idiosincrazică), agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică; - <u>acțiune hepatotoxică și nefrotică</u>, dereglări neurologice - polinevrită, convulsii, cefalee, ameteii - <u>criștelurie, hematurie, colică</u>, chiar gurie - <u>dereglări dispepsice</u> - <u>icter nuclear la nou-născuți</u>

Celule sensibile

Cantitate mică de pteridină
(derivat pirofosforic al 2-
amino-4-hidroxi-6-hidroxi-
metil-7,8-dihidropteridină)

Celule cu rezistență
R-plasmidică

Rezistența la sulfa-
mide

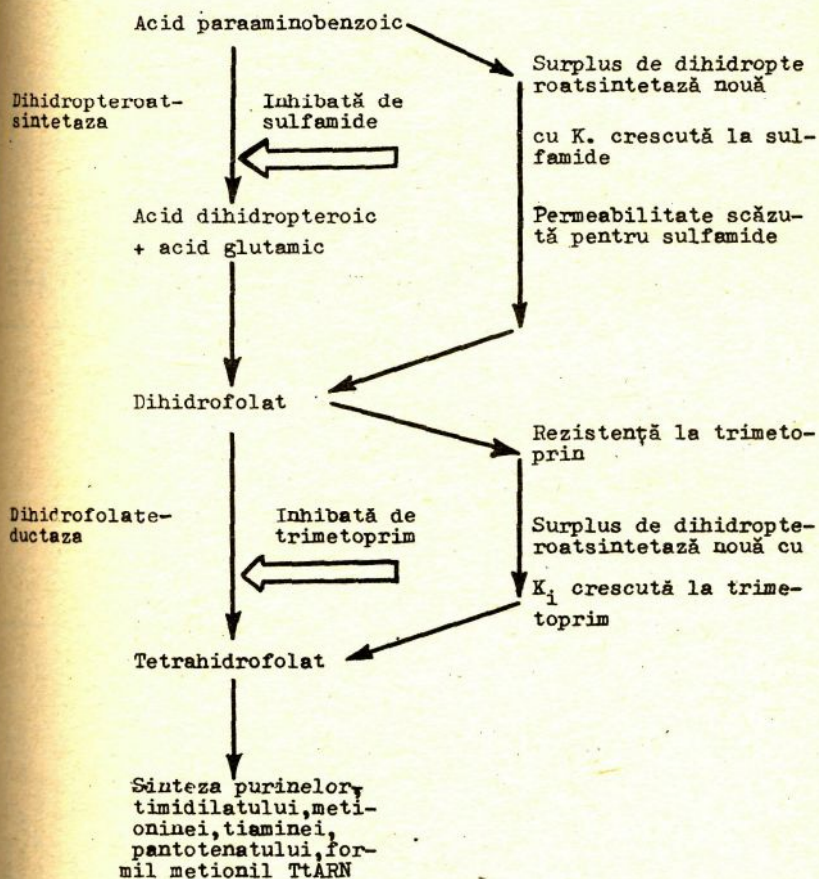


Fig. 35. Mecanismele de acțiune a sulfamidelor și a trimetoprimului. Mecanismele apariției rezistenței la ele de tip plasmidic (după Brian, 1984)

ACIDUL NALIDIXIC ȘI ALȚI DERIVAȚI DE CHINOLONĂ

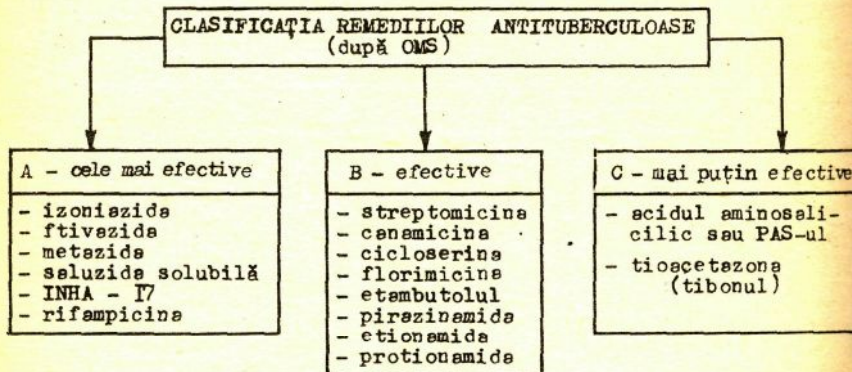
Generația I	Generația II	Generația III
<p>- acidul nalidixic (negram, nevigramon)</p> <p>- acidul oxolinic (gramurina)</p> <p>acțiunea preponderent asupra bacililor Gr - Enterobacter, E. coli, Klebsiella, Pr. mirabilis, Serratia, Salmonella, Shigella, Ps. aeruginosa și cili Gr + sunt rezistenți</p> <p><u>Mecanismul de acțiune</u> - inhibă reversibil și în mod selectiv sinteza ADN datorită deprinderii electivă a ADN-girazei proprii termenilor microbieni. Rezistența nu este transferabilă, ceea ce explică răspândirea ei limitată</p> <p>- acidul nalidixic se absoarbe 96% din tubul digestiv. Este metabolizat în parte formând acid hidroxinalidixic (de 16 ori mai activ) și glucuronocjugate inactive. Cele mai mari concentrații se realizează în rinichi (se elimină 80% sub formă de conjugate și 20% acid hidroxinalidixic).</p> <p>- se administrează câte 1 g dimineața și seara (1-2 săptămâni) uneori 3 ori în zi. În tratamentul de lungă durată se recomandă o dată în zi câte 1 g.</p> <p>- se indică în infecții urinare acute și recurente complicate cu bacterii sensibile.</p> <p>- reacții adverse: tulburări digestive (grețuri, vomă, diaree, crampe abdominale) care sunt frecvente; reacții alergice (erupții cutanate, urticarie, prurit, fotosensibilizare, eosinofilie) comparativ rare; ocazional tulburări neurologice reversibile (cefalee, amețeli, vedere încetășă și colorată)</p>	<p>scidul pipemidic (pimidel) miloxacin, cinoxacin, roxoxacin, flumechin</p> <p>sunt asemănătoare cu generația I precum și prezintă o eficacitate față de unele tulpini de piocianic și stafilococi.</p> <p>- se elimină 96% renal sub formă neschimbată.</p> <p>- se administrează de obicei dimineața și seara sau o dată în zi de seară se utilizează cu scop profilactic</p>	<p>norfloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, pefloxacina, ofloxacina (tarivid)</p> <p>după spectru se deosebesc de generația I prin activitate față de cocci Gr +, Ps. aeruginosa, H. influenzae, Friedlander, Vibrio cholerae, Chlamidia, Micoplasma, Micobacterii tuberculoze</p> <p>- se absoarb bine din tubul digestiv, puțin se fixează cu proteinele plasmactice, bine penetrează în limfă, lichidul tisular, rinichi, prostată, glandele bronșice, salivă, lichidul intraocular, lichidul rehidru, osse, bilă, neutrofile, macrofagi.</p> <p>- metabolizează cu formarea unor metaboliți activi.</p> <p>- acționează asupra bacteriilor bactericide în orice fază;</p> <p>- blochează la bacterii eliminarea plasmidelor și transmisia R-factorului.</p> <p>- remedii perspective în traterea infecțiilor "problematic" grave;</p> <p>- nu acționează practic asupra microflorrei cavității bucale și laringelui;</p> <p>- nu provoacă disbacterioze grave;</p> <p>- se indică în: infecții urinare, renale, ginecologice, infecții respiratorii și ORL, infecții abdominale și hepatobiliare, endocardite, septicemii, infecții osteoarticulare și cutanate.</p>

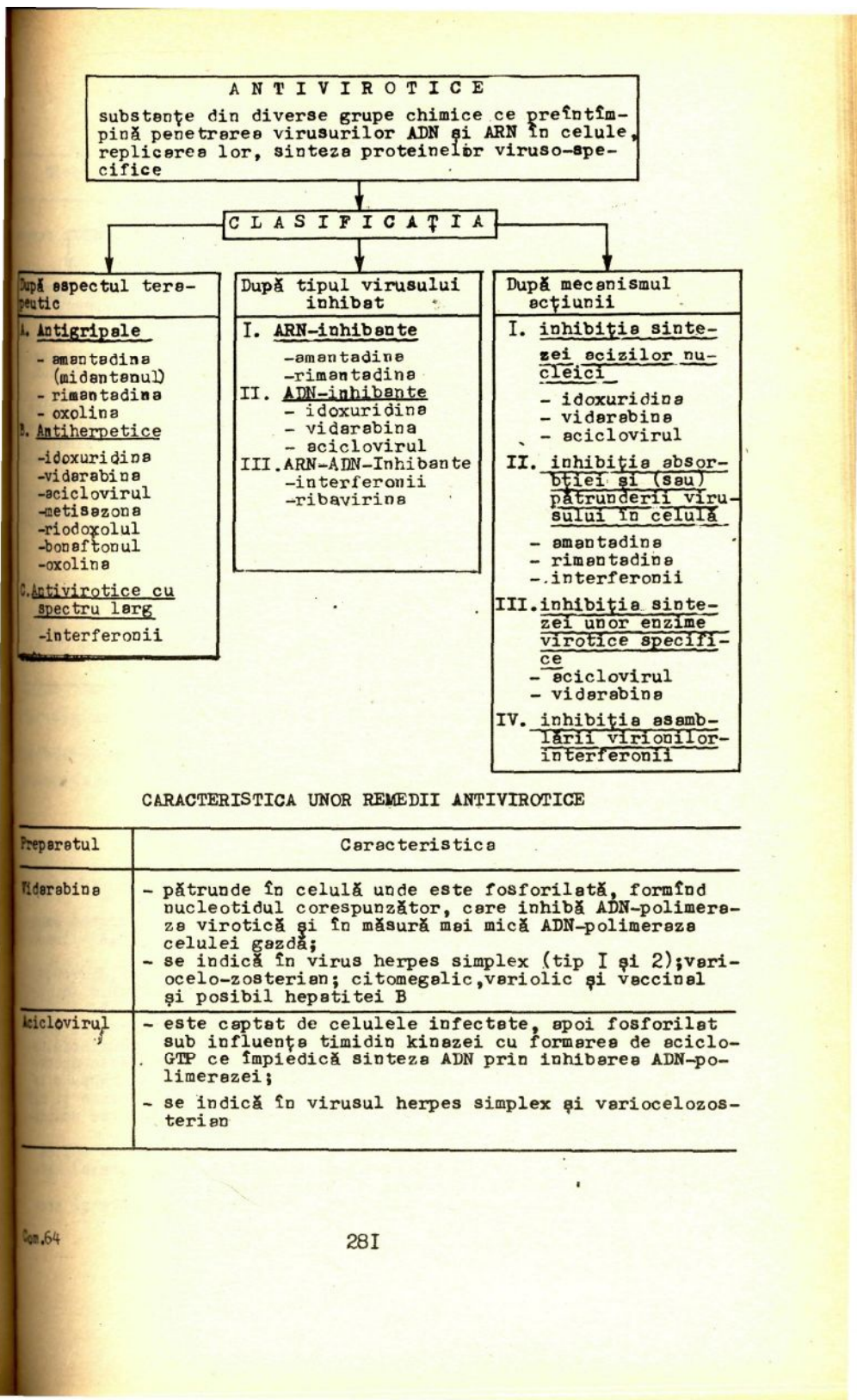
DERIVAȚII NITROIMIDAZOLULUI

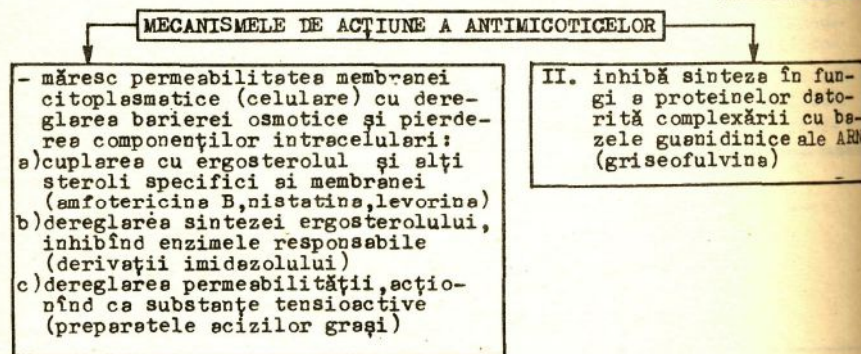
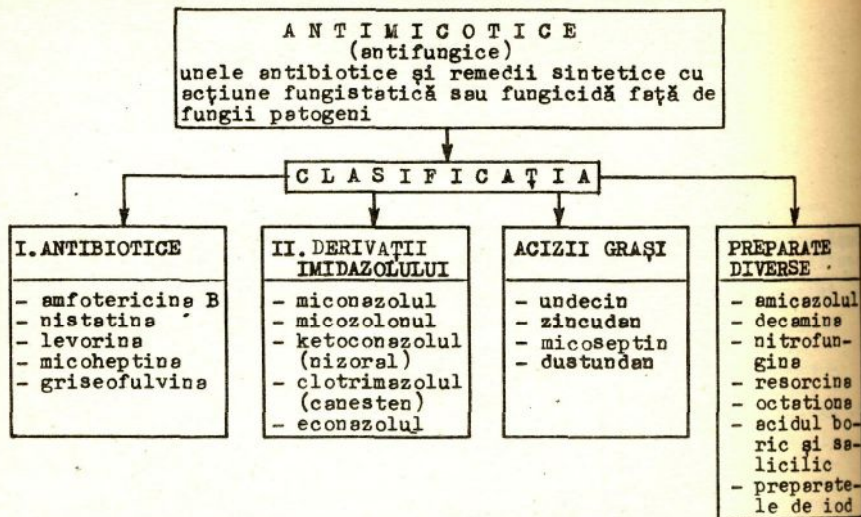
Parametrii	Preparatele: Metronidazolul (trihopol, klicon, flagil) Tinidazolul (fasigin, Ornidazolul (tiberal)
Spectrul de acțiune	Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis, Balantidium coli, B. fragilis, Fusobacterium
Mecanismul de acțiune	sînt captați preferențial de germenii anaerobi (protozoare, bacterii) inhibînd producerea de hidrogen și în așa mod lipsesc agenții anaerobi de echivalenții reductori necesari pentru anumite procese anabolice. Tot odată în citoplasma anaerobilor sînt niște transportori neenzimatici de electroni, care reduc nitro grupa din molecula preparatului. În procesul acestei reduceri se formează radicali liberi sau produse toxice intermediare, care acționînd asupra ADN inhibă transcripția și replicarea lui. Deoarece reducerea grupării nitro are loc permanent microbul captează în permanență noi porții de chimioterapic
Indicații	- dizenteria amebiană acută stît intestinală cît și extraintestinală; - trichomonaza vaginală; - giardoză, balantidiază; - infecții anaerobe stît pentru tratament cît și profilaxie
Reacții adverse	- dereglări neurologice (cefalee, amețeli, ataxie, depresie, rar - polineurite, convulsii); - leucopenie; - albuminurie; - dereglări reversibile ale văzului (se depune în retină); - uneori reacții alergice; - dereglări dispepsice (greață, vomă, diaree, epigastralgii, gust neplăcut metalic)
Farmacocinetice	- se absoarbe repede și aproape complet din tubul digestiv cu o disponibilitate de 90-100%; - concentrația maximă peste 3 ore după administrarea perorală; $T_{0,5} = 8,5$ ore; - numai 5-20% se cupleză cu proteinele plasmei - se distribuie larg în țesuturi și chiar în SNC, trece în lapte, în abscese; - 60-80% se elimină prin rinichi, pînă la 15% prin intestin, cealaltă parte se metabolizează; - colorează urina în roșu-brun; - poate majora efectul anticoagulantelor indirecte, posedă reacție asemănătoare cu teturamul

DERIVAȚII CHINOXALINICI

Parametrii	Chinoxidina și dioxidina
Spectrul de acțiune	sînt efective împotriva: Pr. vulgaris, Ps. aeruginosa, bacilul Friedlander, E. coli, Shigella, Salmonella, Stafilococi, Cl. perfringens
Indicații	- maladiile inflamatorii purulente grave (pielite, pielocistite, colecistite, colangite, abscese pulmonare, empiemă pleurei, disbacterioze intestinale, septicemie) cînd agenții sînt bacili gram -, mai ales protei și piocianic - celeșă maladii cînd nu sînt efective antibioticele și alte remedii chimioterapice
Administrarea	se administrează cîte 0,25 3 ori în zi (la suportare bună de 4 ori în zi) timp de 7-14 zile chinoxidina. Trătemntul se efectuează în staționar sub controlul medicului. Dioxidina se utilizează de obicei pentru spălăturile cavităților cîte 10-70 ml soluție de 1% în 1-2 prize. În caz de septicemie se administrează intravenos soluție 0,5% în soluție 5% glucoză sau ser fiziologic. 600-900 mg este doza pentru 24 ore, în 2-3 prize
Reacții adverse	- dereglări dispepsice (greață, vomă) - dereglări neurologice (cefalee, convulsii) - reacții alergice (dermatite) - uneori disbacterioză (candidomicoză) - la administrarea intravenoasă a dioxidinei sînt posibile frisoane, febră, convulsii





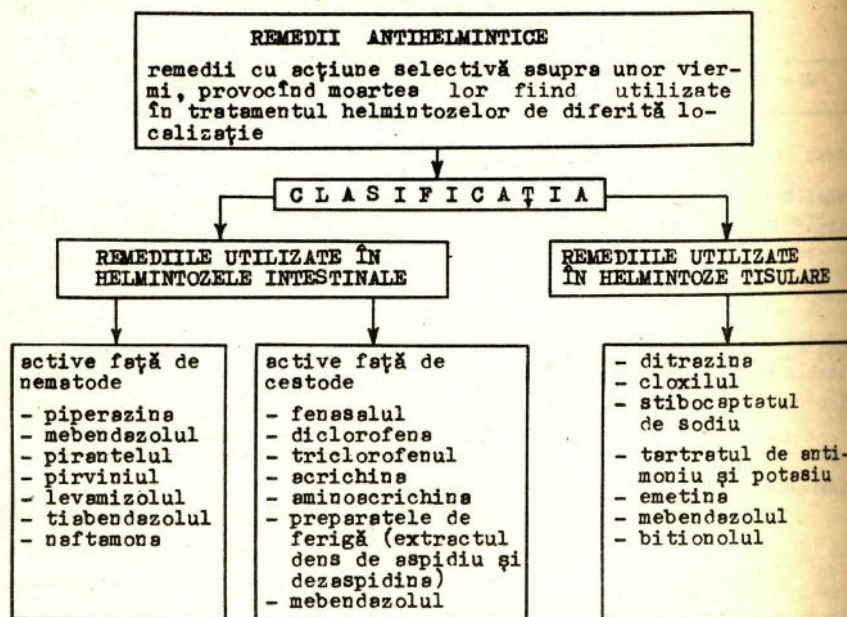


DERIVAȚII IMIDAZOLULUI

- posedă spectru antimicotic larg (Candida, Blastomyces, Coccidioides, Paracoccidioides, Histoplasma etc.);
- inhibă transferarea lanosterolului în ergosterol (componentă esențială a membranei celulare), inhibând enzima responsabilă - lanosterol demetilaza;
- reacțiile adverse: a) dereglări dispepsice (greață, vomă, diaree, dureri abdominale); neurologice (somnolență, cefalee); sexuale (micșorarea libidoului); reacții alergice, acțiune hepatotoxică.
- ketoconazolul este indicat: a) oral în: - infecții micotice sistemice și de organ (histoplasmoză, blastomicoză, coccidioidomicoză, paracoccidioidomicoză); - candidoze (orală, vaginală, cutaneo-mucosă) și micoze ale pielii, părului și mucoaselor, care nu răspund la tratamentul local; - este mai avantajos în formele cronice și mai puțin în acute grave, deoarece răspunsul este lent; - se administrează o dată în zi timp de câteva luni chiar;
- miconazolul: a) activ față de coccii și bacilii Gr⁺; b) se aplică local sub formă de gel, pudră, cremă și comprimate vaginale; c) interzicute în caz de ineficacitate a altor remedii;
- clotrimazolul: local (cremă, soluție), comprimate vaginale și orale

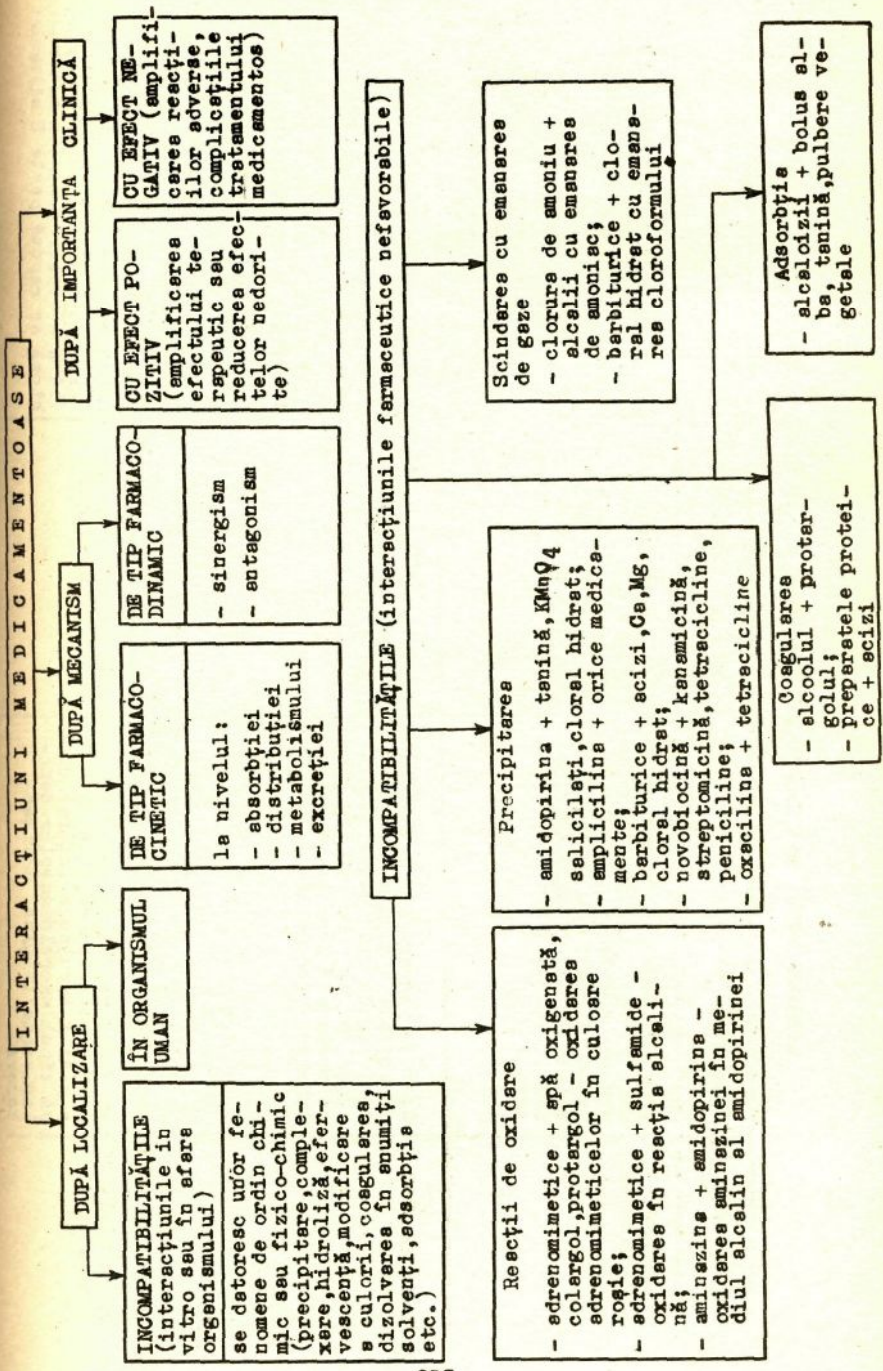
UTILIZAREA ANTIMICOTICELOR

Micozele	Terapia resorbabilă	Terapia locală
Micoze locale: trihofitii, microsporii, eritrasme	griseofulvine	micozolonul, amicoszolul, nitrofungina, preparatele iodului
candidomicozele și aspergilozele pielii și mucoaselor	nistatina	nistatina, levorina, micozolonul, decamina, nitrofungina, octationul
epidermofitii	în cazuri grave griseofulvine	zincuden, dustunden, undecin, micoseptin, amicoszolul, actationul, nitrofungina, micozolonul, resorcina, preparatele iodului
Micozele sistemice: candidomicoze, aspergiloze	nistatina, amfotericina B (în cazuri grave), miconazolul	-
coccidioidomicoze, blastomicoze, histoplasmoze, criptococcoze	amfotericina B, miconazolul	-
nocardioze	sulfamide, biseptol	-
actinomicoze	peniciline, rifampicina+izoniazida	-



ANTHELMINTICELE ACTIVE ÎN NEMATODOZE

Helmintul	Helmințoza	Localizația	Preparatele de elecție alternativă	
<i>Ascaris limbricoides</i>	ascaridoză	intestinul subțire	mebendazolul pirantelul piperazina levamizolul	-
<i>Enterobius vermicularis</i>	enterobioză oxiureză	segmentul inferior intestinului subțire, intestinul orb	mebendazolul pirantelul piperazina pirvinilul	-
<i>Trichuris trichiura</i>	trichocefaloză	intestinul orb	mebendazolul	pirantelul tiabendazolul
<i>Strongyloides stercoralis</i>	strogiloidoză	intestinul subțire	tiabendazolul	mebendazolul pirvinilul
<i>Ancylostoma duodenale</i>	ancylostomiază	duodenul și intestinul subțire	mebendazolul pirantelul	levamizolul pirvinilul
<i>Trichinella spiralis</i>	trichineloză	intestinul subțire, mușchi	tiabendazolul	mebendazolul hormonii steroidi



CARACTERISTICA ANTIHELMINTICELOR UTILIZATE ÎN NEMATODOZE

Preparatele	Mecanismul de acțiune	Particularitățile farmacocinetice	Indicații
Piperazina adipinat	provocă paralizis flască a viilor - se produce hiperpolarizarea membranei celulare, care nu mai răspunde la acțiunea stimulentă a acetilcolinei. Paraziții sunt eliminați din intestin.	se absoarbe ușor din intestin și se metabolizează; se elimină prin rinichi; se administrează fără purgative și respectarea dietei	în ascaridoză - 75 mg/kg (la copii nu mai mult de 2g, la mături 3,5 g) odată în 2 zile consecutiv. în enterobioză - 65 mg/kg (fără a depăși 2,5 g) într-o priză 8 zile consecutiv. Trăamentul se repetă peste 2 săptămâni (trebuie efectuat tratamentul familial cu măsuri igienice)
Mebendazolul (vermox)	inhibă ireversibil procesele de captare a glucozei, consecutiv scade cantitatea de glicogen, nu se formează ATP și se produce o degenerare microtubulară citotoxică	practic nu se absoarbe, 95% se elimină prin scaun	se utilizează în infecție multtiplică în trichicefaloza, ascaridoză, encylostomiază - câte 100 mg 2 ori, scara și dimineața, timp de 3 zile; în caz de necesitate tratamentul se repetă peste 3 săptămâni. în enterobioză - 100 mg o dată (peste 2 săptămâni la necesitate tratamentul se repetă) în echinococoza inoperabilă - 400-600 mg/zi 3-4 săptămâni.
Pirantelul (combetrins)	provocă paralizis spastică prin depolarizarea selectivă a plăcii terminale motorii după tipul micrelaxanților depolarizante (inhibă colinesteraza)	practic nu se absoarbe din tubul digestiv	în ascaridoză, enterobioză, encylostomiază - doză unică 11 mg/kg (fără a depăși 1 g) (în enterobioză se repetă peste 2 săptămâni)

Firviniul pamoost	paralizează și omoară îndeosebi <i>Enterobius vermicularis</i> ca rezultat a interferării metabolismului Glucozei și a oxidării	practic nu se absoarbe, concentrații mari se ating la nivelul intestinului subțire	Este avantajos în infecțiile mixte, de elecție în <u>oxiuriază</u> - 5 mg/kg în doză unică, repetind după o pauză de 10-20 zile; în <u>strogi-loidoză</u> - 5 mg/kg zilnic timp de 7 zile.
Levamisolul (decaris)	inhibă metabolismul glucidic și probabil activitatea succinatdehidrogenazei și fumarat reductazei	se absoarbe complet din tubul digestiv	în ascarioză - doză unică a 150 mg/la adult și 3 mg/kg la copii; în <u>encylostomidoză</u> - 300 mg/la adult, 6 mg/kg la copii, la nevoie se recomandă a doua cură
Triabendazolul	inhibă fumarat reductaza, enzimă indispensabilă pentru producerea energiei. Mei posedă proprietăți anti-inflamatorii, analgezice și antipiretice	se absoarbe rapid din tubul digestiv	în strongiloidoză - 25 mg/kg (fără a depăși 1,5 g) 2 ori în zi la mese 2 zile; în <u>trichinelloză</u> - 25 mg/kg (fără a depăși 1,5 g) 2 ori în zi până la 4 zile

INTERACȚIUNILE DE TIP FARMACOCINETIC

LA NIVELUL ABSORBȚIEI	LA NIVELUL DISTRIBUȚIEI	LA NIVELUL METABOLISMULUI	LA NIVELUL EXCRETIEI
<p>- se modifică viteza și cantitatea de substanță absorbită;</p> <p>- modificarea pH-ului sucurilor din stomac și intestin:</p> <p>a) substanțele ce micșorează pH sucului gastric (și fac mai acid) vor contribui la absorbția substanțelor cu proprietăți acide, iar alcalinizarea pH-ului gastric va micșora absorbția lor;</p> <p>b) în mediul alcalin al intestinului mai ușor se vor absorbi alcaline și mai greu acizii;</p> <p>- preparatele pot interacționa formând chelați (de exemplu tetraciclina) cu ioni de Ca, Mg, Fe, Al; colestiramina poate lega digitoxina, anticoagulanțele indirecte, diureticele tiazidice etc.)</p> <p>- interacțiuni la nivelul transportului activ (de exemplu: clorpromazină inhibă transportul levodopei);</p> <p>- modifică motilitatea gastro-intestinală (întârzierea golirii stomacului va micșora absorbția iar grăbirea golirii va mări absorbția, deoarece majoritatea substanțelor se absorb în intestin). Creșterea motilității intestinale va reduce absorbția iar scăderea ei va contribui la absorbție</p>	<p>- interacțiunile se datoresc distribuției regionale a fluxului sanguin (mai ales a celui hepatic). De exemplu pronololul reduce fluxul hepatic și micșorează inactivitatea lidocainei și consecutiv crește efectul ei, iar izadrina și glucagonul, invers măresc fluxul hepatic, scăd concentrația lidocainei odată cu creșterea inactivității;</p> <p>- deplasarea de pe proteinele plasmatiche, în acest caz rezultatul interacțiunii depinde de afinitatea preparatelor față de proteine.</p> <p>De exemplu - sulfamidele antibacteriene, antiinflamatoarele nesteroidiene deplasează sulfamidele antiidiabetice; sulfamidele antibacteriene, fenilbutazona - anticoagulanțele indirecte; anticoagulanțele indirecte - sulfamidele antiidiabetice;</p> <p>- modificarea circulației sanguine (remediile ce provoacă vasoconstricție vor micșora absorbția, iar cele vasodilatatoare invers)</p>	<p>- interacțiune prin inhibiție enzimatică.</p> <p>Unele medicamente sînt inhibitori ai enzimelor hepatice deoarece inactivați altor medicamente administrate concomitent se micșorează și deci va crește efectul lor terapeutic și chiar toxic. Așa remedii sînt levomicetina, izoniazida, feuilbutazona;</p> <p>- interacțiune prin inducție enzimatică.</p> <p>Situație contrară cînd inactivați remediiilor medicamentose crește datorită amplificării sintezei sau activității enzimelor hepatice cu reducerea efectului terapeutic. Așa inductori sînt lor hepatice sînt barbituricele, fenitoina, rifamicina, griseofulvina, alcoolul etilic în stadiul inițial al alcoolismului (la potatori)</p>	<p>- modificarea pH-ului urinei. Alcalinizarea urinei va contribui la eliminarea remediilor cu proprietăți acide (barbituricele, sulfamilstilor, penicilinele etc.) datorită dissocierii lor și reducerii resorbției;</p> <p>- acidifierea urinei invers va contribui la eliminarea alcaliilor (opioidelor, atropinei, chininei, amfetaminei etc.);</p> <p>- concurența prin secreția activă/secretive</p>

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE DE TIP FARMACODINAMIC	
SINERGISM	ANTAGONISM
<p>Interacțiuni de tip sinergic cu majorarea activității (cu efect pozitiv)</p> <ul style="list-style-type: none"> - neuroleptic + analgezice opioide, anestezice - Generale, hipnotice - potențarea acțiunii deprimante a substanțelor asociate; - adrenomimetice cu acțiune beta-adrenomimetică + spasmolitice miotrope - amplificarea bronho-dilatatiei datorită creșterii concentrației AMC; - asocierile dintre defirite grupe de remedii antihipertensive, ce măresc efectul hipotensiv. De exemplu, epresină+enprilină+diuretic (diclotiazidă) sau utilizarea preparatelor combinate; edelfon, edelfon-ezidrex, brinerdin, trazidrex, viscaldix, nortenzin etc 	<p>Antagonism în interacțiunile medicamentoase cu efect pozitiv</p> <ul style="list-style-type: none"> - interacțiuni dintre medicamentele antidot în intoxicații medicamentoase - exemple de antagoniști funcționali; - tratamentul alcoolismului cu teturam și remedii cu asemenea reacții (metronidazolul etc.); - triamteren + diclotiazidă - micșorarea hipokaliemiei; amiloridă + diclotiazidă - micșorarea hipokaliemiei; glicozide cardiace + preparate de potasiu - micșorarea efectului toxic datorită înlăturării hipokaliemiei și hipokaliemiei; - beta-d adrenomimetice + anticolinesterazice - preînțâmpinarea bradicardiei și blocului atric-ventricular; - utilizarea alcoolului etilic în intoxicații cu alcool metilic
<p>Interacțiuni de tip sinergic cu majorarea reacțiilor adverse (cu efect negativ)</p> <ul style="list-style-type: none"> - aminoglicozide + miorelaxante - crește efectul miorelaxant și durata de acțiune a ultimilor; - aminoglicozide + polimixine sau cefalosporine sau acid etacrinic - amplificarea nefrototoxicității; - beta-adreoblocante + verapamil - bradicardie marcată sau chiar insuficiență cardiacă; - verapamil + digoxină - bloc atrio-ventricular; - inhibitorii monoaminoxidazei + fenamină sau simpatomimetice - crește efectul hipertensiv 	<p>Interacțiuni de tip antagonist cu efect negativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - simpatolitice + amfetamină sau efedrină - micșorarea efectului datorită interacțiunii la nivelul membranei presinaptice pentru mecanismele de captare și eliberare a mediatorului; - antidepresivele triciclice + simpatomimetice indirecte sau simpatolitice - blocaza mecanismului transportor; - diureticele + glicozide cardiace - potențarea efectului cardiotoxic al tonicardiacilor; - clofelină + dezopiramină - reducerea efectului hipotensiv; - Glucocorticoizii + antidiabeticele orale - micșorarea efectului hipoglicemiant; - Glucocorticoizii + digitalice - crește riscul aritmilor cardiace

INTERACȚIUNEA REMEDIILOR MEDICAMENTOASE
(după V. Stroescu, 1989)

Medicamentul care interacționează		Consecințele interacțiunii
I	2	3
Acid acetilsalicilic (doze mici)	anticoagulante furosemid glucocorticoizi metotrexat probenecid spironolactonă sulfamide antidiabetice sulfonpirazonă	sîngerări digestive scăderea efectului diuretic sîngerări digestive mărirea toxicității metotrexatului scăderea efectului uricozuric scăderea efectului diuretic mărirea efectului hipoglicemiant scăderea efectului uricozuric
Acid acetilsalicilic (doze mari) ac. arilulfici, fenamfi, oxicami antiinflamatorii	alcool, alte antiinflamatorii nesteroidiene glucocorticoizi anticoagulante orale probenecid sulfonpirazonă antihipertensive antidiabetice digoxină fenitoină furosemid acid etacrinic litium metotrexat spironolactonă triamteren amilorid	sîngerări digestive mărirea riscului ulcerului sîngerări digestive mărirea efectului anticoagulant scăderea efectului uricozuric scăderea eliminării antiinflamatoriilor nesteroidiene scăderea efectului antihipertensiv mărirea efectului hipoglicemiant mărește concentrația plasmatică a digoxinei mărește toxicitatea fenitoinii scade efectul diuretic mărește concentrația plasmatică de litium mărește toxicitatea metotrexatului hiperkaliemie

	{ barbiturice carbamazepină glucocorticoizii glutetimidă primidonă rifampicină colestiramină fenitoină sulfamide antidiabeticice (clorpropamidă, tolbutamidă)	scade efectul anticoagulant scade absorbția anticoagulantelor mărește concentrația plasmatică de fenitoină mărește efectul hipoglicemiant
Antihistaminice	{ alcool deprimante centrale	mărește efectul deprimant central
Barbiturice	{ acid valproic alcool deprimante centrale anticoagulante orale griseofulvină estrogeni și progestative (doze mici) metotrexat	mărește efectul barbituric mărește efectul deprimant central scade efectul acestora - inducție enzimatică mărește toxicitatea metotrexatului
Blocante beta-adrenergice	{ anestezice generale antiaritmice blocante canale calciu (verapamil) antihipertensive { cimetidină clorpromazină furosemid hidralazine	mărește efectul deprimant miocardic mărește efectul antihipertensiv mărește efectul bradicardizant (antihipertensive inhibitoare ale simpaticului) mărește concentrația plasmatică a beta-blocanților metabolizate hepatic în proporție mare (propranolol, metoprolol)

I	2	3
	indometacină { insulină sulfamide anti- diabetice simpstomimetice lidocaină	scade efectul antihipertensiv mărește riscul reacției hipoglicemice mărește efectul presor al simpstomimeticelor mărește concentrația plasmatică de lidocaină (injectată intravenos)
Cefalosporine	{ aminoglicozide polimixine furosemid scidul etacrinic (doze mari)	mărește nefrotoxicitatea
Chinidină	anticoagulante orale cursrizente digoxină parasimpolitice rezerpină rifampicină	mărește efectul acestora mărește efectul deprimant cardiac al chinidinei scurtează efectul chinidinei
Cimetidină	{ anticoagulante orale blocante beta-adrenergice (propranolol, metoprolol) benzodiazepine (clordiazepoxid, diazepam) lidocaină fenitoină teofilină ketoconazol antiacide cu Al și Mg	scade absorbția acestuia scade absorbția cimetidinei
Cloamfenicol	medicamente toxice hemopoetice	mărește toxicitatea hemopoetică

I	2	3
	metotrexat (anticoagulante orale hidantoine anti- epileptice sulfamide antidia- betice	mărește toxicitatea metotrexatu- lui mărește efectul acestora
Curarizante	(ajmslină amfotericină B aminoglicozide chinidină clindamicină lincomicină furosemid acid etacrinic polimixine	mărește efectul curarizant
Digitalice	(saluretice (doze mari) laxative (abuz) săruri de calciu intravenos amfotericină B glucocorticoizi rezerpină (doze mari) chinidină colestiramină	mărește riscul aritmiilor bradicardie mărește efectul digoxinei (mă- rește concentrația plasmatică) scăderea absorbției intestinale a digitalicelor
Fenilbutazonă și derivați	(alcool antiinflamatoriile nesteroidiene glucocorticoizi metilfenidat steroizi anabolizan- te	mărește riscul sîngerării di- gestive și ulcerose mărește efectul fenilbutzonei (și altor antiinflamatoare nes- teroidiene)

1	2	3
	{ barbiturice colestiramină prometszină rifampicină anticoagulante orale antihipertensive cortizon digitoxină fenitoină { furosemid acid etacriinic litiu metotrexat { spironolactonă triamteren amilorid sulfamide antibac- tericide	scade efectul fenilbutazonei (și altor antiinflamatorii nes- teroidiene) mărește efectul anticoagulant scade efectul antihipertensiv scade efectul cortizonului scade efectul digitoxinei mărește toxicitatea fenitoinii (mărește concentrația plasmati- că) scade efectul diuretic mărește toxicitatea litiului (mărește concentrația plasmati- că) mărește toxicitatea metotrexatu- lui hiperkaliemie mărește concentrația plasmatică a sulfamidelor
Fenitoină	{ anticoagulante orale cloramfenicol { disulfiram izoniazidă sultiam { estrogeni, proges- tative (doze mici) glucocorticoizi metotrexat	mărește concentrația plasmatică a fenitoinii mărește metabolizarea hormonilor mărește toxicitatea metotrexatu- lui
Furosemid, acid etacri- nic	antiinflamatorii nesteroidieni aminoglicozide antidiabetice cefalosporine	scade efectul diuretic mărește oto- și nefrotoxicitatea aminoglicozidelor mărește efectul hipoglicemiant mărește nefrotoxicitatea (prin furosemid doze mari)

Continuare

I	2	3
	cisplatină digitalice glucocorticoizi hipotensive litiu (doze mari) propranolol	mărește ototoxicitatea cisplatinii mărește riscul aritmiilor hipokaliemie scade efectul hipotensiv mărește cardio- și neurotoxicitatea litiului (concentrația plasmatică) mărește efectul propranololului
Glucocorticoizi	{ barbiturice fenitoină rifampicină antidiabetice anticoagulante orale digitalice saluretice	scade efectul glucocorticoid scade efectul hipoglicemiant scade efectul anticoagulant mărește riscul aritmiilor digitalice hipokaliemie
Insulină	{ acid nicotinic antidepressive tricyclice diazoxid fenitoină fenolftaleină fenotiazine glucocorticoizi heparină saluretice simpatomimetice tiroxină { amfetamină anabolizante blocante beta-adrenergice ciclofosfamidă clofibrat IMAO metildopa tetraciclină	scade efectul insulinei mărește efectul insulinei

I	2	3
	<ul style="list-style-type: none"> { rezerpină { salicilați { estrogeni { progestative { alcool 	<p>mărește sau scade efectul insulinei</p> <p>modifică toleranța la glucide</p> <p>scade toleranța la alcool</p>
Rezerpină (mai ales doze mari)	<ul style="list-style-type: none"> alcool deprimante centrale chinidină digitalice hipotensive levodopa 	<p>mărește efectul (reciproc)</p> <p>mărește efectul deprimant miocardic al chinidinei</p> <p>bradicardie</p> <p>mărește efectul hipotensiv</p> <p>scade efectul levodopei</p>
Rifampicină	<ul style="list-style-type: none"> { anticoagulante orale { chinidină { ciclosporină { dapsonă { digitoxină { estrogeni-progestative (oral) { glucocorticoizi { metadonă { mexiletină { sulfamide antidiabetice { medicamente hepatotoxice 	<p>mărește sau scurtează efectul acestora (inducție enzimatică)</p> <p>mărește hepatotoxicitatea</p>
Spiroletonă	<ul style="list-style-type: none"> { acid acetilsalicilic { antiinflamatorii nesteroidiene carbenoxolonă hipotensive { potasiu (clorură) triamteren amilorid 	<p>scade efectul spironolactonei</p> <p>scade efectul carbenoxolonei</p> <p>mărește efectul hipotensiv</p> <p>hiperkaliemie</p>
Sulfamide antibacteriene	<ul style="list-style-type: none"> { benzocaină { procaaină { tetracaină 	<p>scade efectul antibacterian</p>

Continuare

1	2	3
	sulfamide antidiabetice metenamină metotrexat	mărește efectul hipoglicemiant cristalurie mărește toxicitatea metotrexatului
Sulfamide antidiabetice	blocante beta-adrenergice (acid acetilsalicilic (doze mari) anticoagulante orale ciclofosfamidă cloramfenicol fenilbutazonă și derivați sulfamide antibacteriene tetracicline (acid nicotinic clorpromazină glucocorticoizi saluretice simpatomimetice tiroxină, liotironină estrogeni-progestative	mărește riscul hipoglicemiei mărește efectul hipoglicemiant scade efectul hipoglicemiant modifică toleranța la glucide
Tetraciclină	(antiacide cu Al, Ca, Mg calciu (săruri, oral) colestiramină fier (săruri, oral) anticoagulante orale metotrexat metoxifluren sulfamide antidiabetice	scade absorbția tetraciclinei mărește efectul anticoagulant mărește toxicitatea metotrexatului mărește nefrotoxicitatea mărește efectul hipoglicemiant
Tiazide diuretice	antidiabetice	scade efectul antidiabetic

Continuare

I	2	3
	antiinflamatorii nesteroidiene digitalice glucocorticoizi hipotenzive litiu	scade efectul diuretic mărește efectul digitalicelor, mărește riscul aritmiilor (abuz diuretice) hipokaliemie mărește efectul hipotensiv mărește cardio- și nefrotoxicitatea litiului (mărește concentrația plasmatică)
Verapamil	antihipertensive (antiaritmice blocante beta-adrenergice digoxină	mărește efectul hipotensiv mărește efectul deprimant miocardic scade conducerea AV mărește toxicitatea digoxinei (mărește concentrația plasmatică)

T a b e l u l I. Interacțiunile neurolepticelor și antidepresivelor cu alte remedii farmacologice (după Raischi, 1988)

	Adrenalină	Alcoolul	Almaghel	Ami triptilina	Apresine	Atropine	Aspirine	Barbitel	Bromizovel	Butedions
Aminazina	E ↑		A ←	C ↑ F ↑	F ↑	C ↑	C ↑?	C ↑	C ↑	
Amitriptilina	C ↑				F ↑	C ↑	H ↑	C ↑	C ↑	H ↑
Anafrenil	C ↑				F ↑	C ↑	H ↑			H ↑
Haloperidol			A ←				C ↑?	C ↑	C ↑	
Imipramina	C ↑				F ↑	C ↑	H ↑	B ←		H ↑
Levomepromazina	E ↑		A ←	C ↑ F ↑	F ↑	C ↑	C ↑?	C ↑	C ↑	
Leponez			A ←					C ↑	C ↑	
Misamid	!	!			C ↑	C ↑		!		
Propazin	E ↑		A ←	C ↑ F ↑	F ↑	C ↑	C ↑?	C ↑	C ↑	C ↑
Reserpina	C ↑		A ←			B ↑	C ↑?	C ↑	C ↑	
Tioproperazina			A ←	C ←	F ↑		C ↑?			
Tioridazina			A ←	C ↑ F ↑	F ↑	C ↑	C ↑?	C ↑	C ↑	
Trifluoperazina			A ←	C ←	F ↑		C ↑?	C ↑	C ↑	
Trifluoperidol			A ←				C ↑?	C ↑	C ↑	
Frenolon			A ←	C ←	F ↑		C ↑?	C ↑	C ↑	
Fluorfenazina			A ←	C ←	F ↑		C ↑?	C ↑	C ↑	
Glorprotixen			A ←				C ↑?	C ↑	C ↑	
Eglonil			A ←							
Etsperazina			A ←	C ↑ F ↑	F ↑		C ↑?	C ↑	C ↑	

N o t ă: A - diminuarea absorbției; B - diminuarea efectului; C - creșterea efectului; D - efect imprevizibil; E - efect paradoxal; F - creșterea reacțiilor adverse; H - creșterea toxicității; I - asociație riscantă; săgeata indică preparatele la care se modifică farmacodinamia și farmacocinetica

T a b e l u l 2. Interacțiunea neurolepticelor și antidepresante-
lor cu site remedii farmacologice (continuare, nr. I; după Reischl,
1988)

	Halotan	Hexenal	Hipotiazid	Diclofenac	Difenina	Dopeghit	Ibuprofen	Izobarin	Imipramina	Indometacina
Aminszina		C ↑	C ↑		C ↑	A ↑ B ↓		B ↑	CF ↑	
Amitriptilina	H ↑	C ↑		H ↑		D	H ↑	B ↑		H ↑
Anafrazil	H ↑			H ↑		D	H ↑	B ↑		H ↑
Haloperidol		C ↑				C		B ↑		
Imipramin	H ↑	B		H ↑		D	H ↑	B ↑		H ↑
Levomepromazin		C ↑	C ↑		C ↑	F ↑ B ↓		B ↑	CF ↑	
Leponex		C ↑			C ↑					
Nislsmid	!	!	C ↑			E ↑		E ↑		
Propazin		C ↑	C ↑		C ↑	F ↑ B ↓		B ↑	CF ↑	
Reserpina	!	C ↑	C ↑		C ↑					
Tioproperszina			C ↑		C ↑			B ↑	C	
Tioridazina		C ↑	C ↑		C ↑	F ↑ B ↓		B ↑	CF ↑	
Trifluoperidol		C ↑	C ↑		C ↑			B ↑	C	
Frenolon		C ↑								
Fluorfenzina		C ↑	C ↑		C ↑			B ↑	C	
Glorprotixen		C ↑	C ↑		C ↑			B ↑	C	
Eglonil		C ↑			C ↑					
Etaperazina										
Etaperszina		C ↑	C ↑		C ↑	F ↑ B ↓		B ↑	CF ↑	

N o t ă : A - diminuarea absorbției; B - diminuarea efectului; C - creșterea efectului; D - efect imprvizibil; E - efect paradoxal; F - creșterea reacțiilor adverse; H - creșterea toxicității; I - asociție riscantă; săgeata indică preparatele la care se modifică farmacodinamia și farmacocinetica

T a b e l u l 3. Interacțiunea neurolepticelor și antidepresantelor cu alte remedii farmacologice (continuare nr.2, după Reisch, 1988)

	Nitroprusid de sodiu	Novocainamida	Non-ovlon	Noradrenalină	Promedol	Propranolol	Reserpina	Tiopental	Alimente cu tiramină	Tirocidin
Aminezina					C ↑	C ↑		C ↑		
Amitriptilina	F ↑	H ↑		C ↑	C ↑	D	D	C ↑		
Anafrenil	F ↑	H ↑	H ↑	C ↑	C ↑	D	D			
Haloperidol								C ↑		
Imipremina	F ↑	H ↑	H ↑	C ↑	C ↑	D	D	B		H ↑
Levomepromazina					C ↑			C ↑		
Leponez								C ↑		
Nislamida			H ↑	↓	↓	↓	E ↑	↓	↓	
Propazin								C ↑		
Rezerpină				C ↑	C ↑			C ↑		
Tiopropersazina										
Tioridazina								C ↑		
Trifluoperazina					B ↑			C ↑		
Trifluoperidol								C ↑		
Frenolon								C ↑		
Fluorfenazina					B ↑			C ↑		
Clorprotixen								C ↑		
Eglonil										
Esteperezina					B ↑			C ↑		

N o t ă : A - diminuarea absorbției; B - diminuarea efectului; C - creșterea efectului; D - efect imprevizibil; E - efect paradoxal; F - creșterea reacțiilor adverse; H - creșterea toxicității; I - asociație riscantă; săgeata indică preparatele la care se modifică farmacodinamia și farmacocinetica

T s b e l u l 4. Interacțiunea neurolepticelor și antidepresantelor cu alte remedii farmacologice (continuare nr. 3, după Reiachi, 1988)

	Tropfen	Feuilins	Fenobarbital	Fentolemine	Furosemid	Chinidine	Colectiremins	Ciclodol	Cititon	Etaminol sodic	Efedrins
Aminezins	C ↑	C ↑	C ↑	C ↑		H ↑	A ←	F ↑		C ↑	
Amitriptilins		C ↑	C ↑			H ↑		C ↑		C ↑	D ↑
Anefrenil		C ↑				H ↑		C ↑			D ↑
Haloperidol		B ↑	C ↑			H	A ←			C ↑	
Imipramins		C ↑	B			H ↑		C ↑		B	D ↑
Levomepromazins	C ↑	C ↑	C ↑	C ↑		H ↑	A ←	F ↑		C ↑	
Leponex			C ↑				A ←			C ↑	
Nialamids		C ↑	!						!	!	!
Propazin	C ↑	C ↑	C ↑	C ↑		H ↑	A ←	F ↑		C ↑	
Reserpins	C ↑		C ↑	C ↑			A ←			C ↑	B ↑
Tioproperazins		C ↑				H ↑	A ←				
Tioridazins		C ↑	C ↑			H ↑	A ←	F ↑		C ↑	
Trifluoperazins		C ↑	C ↑			H ↑	A ←			C ↑	
Trifluoperidol			C ↑				A ←			C ↑	
Frenolon		C ↑	C ↑			H ↑	A ←			C ↑	
Fluorfenazins		C ↑	C ↑			H ↑	A ←			C ↑	
Glorprotixen			C ↑				A ←			C ↑	
Eglonil							A ←				
Etaperazins		C ↑	C ↑			H ↑	A ←			C ↑	

N o t ă: A - diminuarea absorbției; B - diminuarea efectului; C - creșterea efectului; D - efect imprevizibil; E - efect paradoxal; F - creșterea reacțiilor adverse; H - creșterea toxicității; I - asociație riscantă; săgeata indică preparatele la care se modifică farmacodinamia și farmacocinetica

T a b e l u l 5. Interațiunea tranchilizanțelor și normotimicelor cu alte remedii farmacologice
(după Reischii, 1988)

	Alcool	Almehel	Amiazina	Amtriptiline	Anatruxoni	Berbamil	Berbital	Bromizoval	Verospiron	Haloperidol	Halotan	Hexenal	Hipotiazid	Glucagon	Digitoxin	Ditodotroxin	Diclofenac	Ditilina	Difenin	Imipremina
Diazepam	C	A ↓	F ↑	F ↑	F ↑	F ↑	F ↑	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑		E ↑			F ↑	C ↑	
Lorezepam	C	A ↓	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑		E ↑					
Medazepam	C	A ↓	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑		E ↑					
Meproten	B	A ↓																	C ↑	
Nitrazepam	C	A ↓	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑		E ↑					
Oxazepam	C	A ↓	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑		E ↑					
Săruri de litiu			E ↓	F ↓	F ↑				F ↓	F ↓	F ↑	F ↑	F ↑	E ↓	F ↑	F ↑	F ↓	F ↑		F ↓
Tofizepam	C	A ↓	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑		E ↑					
Trioxezin		A ↓																		
Fenzepam	C	A ↓	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑		E ↑					
Clordiazepoxid	C	A ↓	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑			F ↑	F ↑	F ↑	B ↓	F ↑	F ↑				

Notă: A - diminuarea absorbției; B - diminuarea efectului; C - efect imprevizibil; D - creșterea reacțiilor adverse; E - creșterea toxicității; F - creșterea efectului; săgeata indică preaprețele la care se modifică farmacodinamia și farmacocinetica.

Tabelul 6. Interacțiunea trencilizantelor și normotimicelor cu alte remedii farmacologice (continuare nr I, după Reischl, 1988)

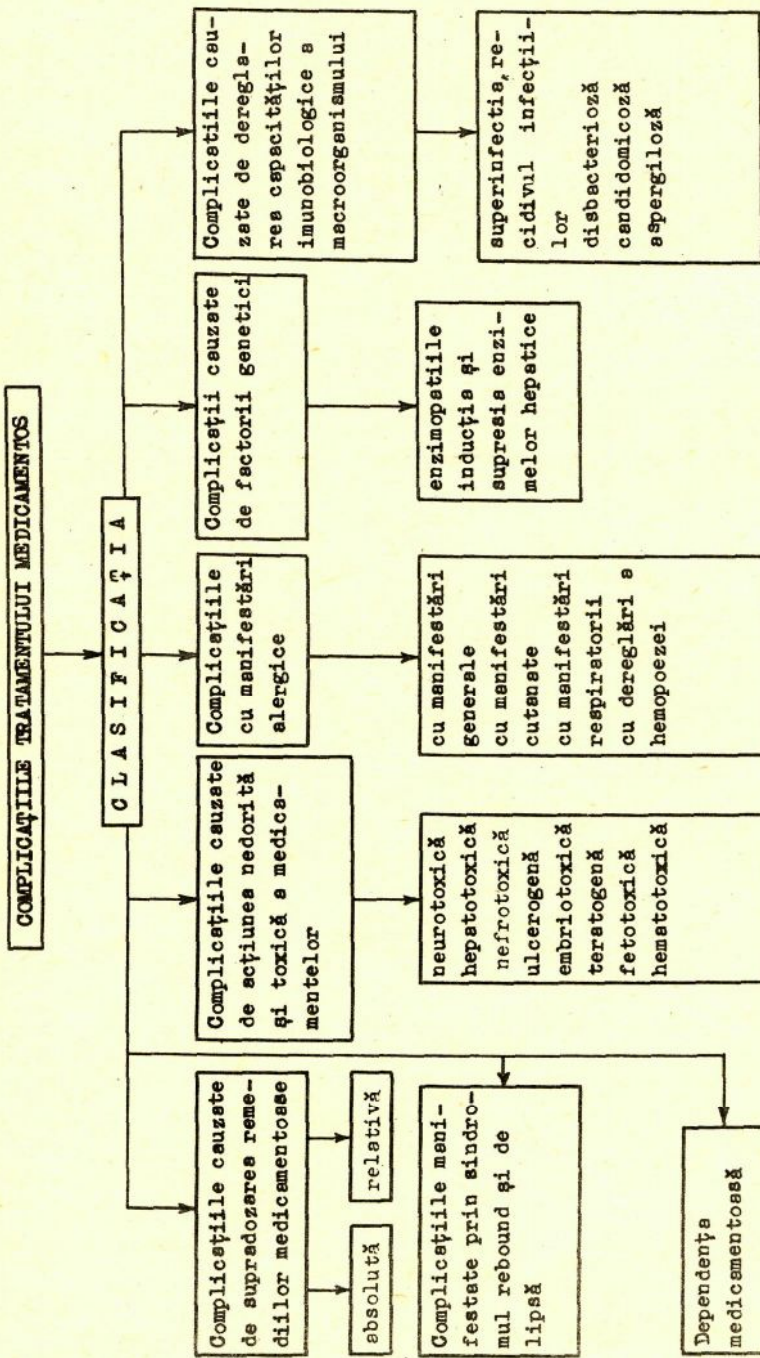
Diazepam	Indometacina	FB↑	B↑	F↑	F↑	F↑	B↑	B↑	FB↑	Non-ovlon	Oxodolina	Prednizolon	Ingerarea hranei	Progesteron	Promedol	Proprenolol	Stofantina	Tegamet	Testosteron	Tetraciclina	Teturam	Thioproperezin	Thordiazin	
Lorazepam		B↑	B↑	F↑	F↑	F↑	B↑	B↑	B↑	B↑	B↑	B↑	A↓	B↑	F↑	F↑	E↑	E↑	B↑	B↑				
Medazepam		FB↑	B↑	F↑	F↑	F↑	F↑	FB↑	FB↑	FB↑	B↑	B↑		B↑	F↑	F↑	E↑	E↑	B↑	B↑				
Meproten		B↑					B↑	B↑	B↑	B↑	B↑	B↑		B↑					B↑	B↑				
Nitrozepam		FB↑	B↑	F↑	F↑	F↑	F↑	FB↑	FB↑	FB↑	B↑	B↑		B↑	F↑	F↑	E↑	E↑	B↑	B↑				
Oxazepam		B↑	B↑	F↑	F↑	F↑	F↑	B↑	B↑	B↑	B↑	B↑		B↑	F↑	F↑	E↑	E↑	B↑	B↑				
Săruri de litiu		F↓		E↓				F↓	F↓	F↓	F↓						E↑	E↑			E↓	E↓	E↓	E↓
Tofizepam		B↑	B↑	F↑	F↑	F↑	F↑	B↑	B↑	B↑	B↑	B↑		B↑	F↑	F↑	E↑	E↑	B↑	B↑				
Trioxzin																								
Fenazepam		B↑	B↑	F↑	F↑	F↑	F↑	F↑	F↑	F↑	B↑	B↑		B↑	F↑	F↑	E↑	E↑	B↑	B↑				
Clordiazepoxid		FB↑	B↑	F↑	F↑	F↑	F↑	FB↑	FB↑	FB↑	B↑	B↑		B↑	F↑	F↑	E↑	E↑	B↑	B↑				F↓

Notă: A - diminuarea absorbției; B - diminuarea efectului; C - efect imprevizibil; D - creșterea reacțiilor adverse; F - creșterea toxicității; F - creșterea efectului; săgețe indică preperstele la care se modifică farmacodinamia și farmacocinetica

T a b e l u l 7. Interacțiunea tranchilizanțelor și normotimicelor cu alte remedii farmacologice (continuare nr. 2, după Reischl, 1988)

	Trifluoperidol	Fenilin	Fenobarbital	Fentanil	Finlepsin	Furosemid	Cloralhidrat	Clorprotixen	Estrona	Eteminel-Ne
Diszepem		B ↑	F ↑	D ↑			F ↑	F ↑	B ↑	F ↑
Lorszepem			F ↑				F ↑	F ↑	B ↑	F ↑
Medazepam			F ↑				F ↑	F ↑	B ↑	F ↑
Meprotan		B ↑							B ↑	
Nitrezepam			F ↑				F ↑	F ↑	B ↑	F ↑
Oxazepam			F ↑				F ↑	F ↑	B ↑	↑
Săruri de litiu	← E				← E	← F				
Tofizepam			F ↑				F ↑	F ↑	B ↑	F ↑
Trioxazin										
Fenzepam			F ↑				F ↑	F ↑	B ↑	F ↑
Clordiazepoxid			F ↑				F ↑	F ↑	B ↑	F ↑

N o t ă: A - diminuarea absorbției; B - diminuarea efectului; C - efect imprevizibil; D - creșterea reacțiilor adverse; E - creșterea toxicității; F - creșterea efectului; săgeata indică preparațiile la care se modifică farmacodinamia și farmacocinetica

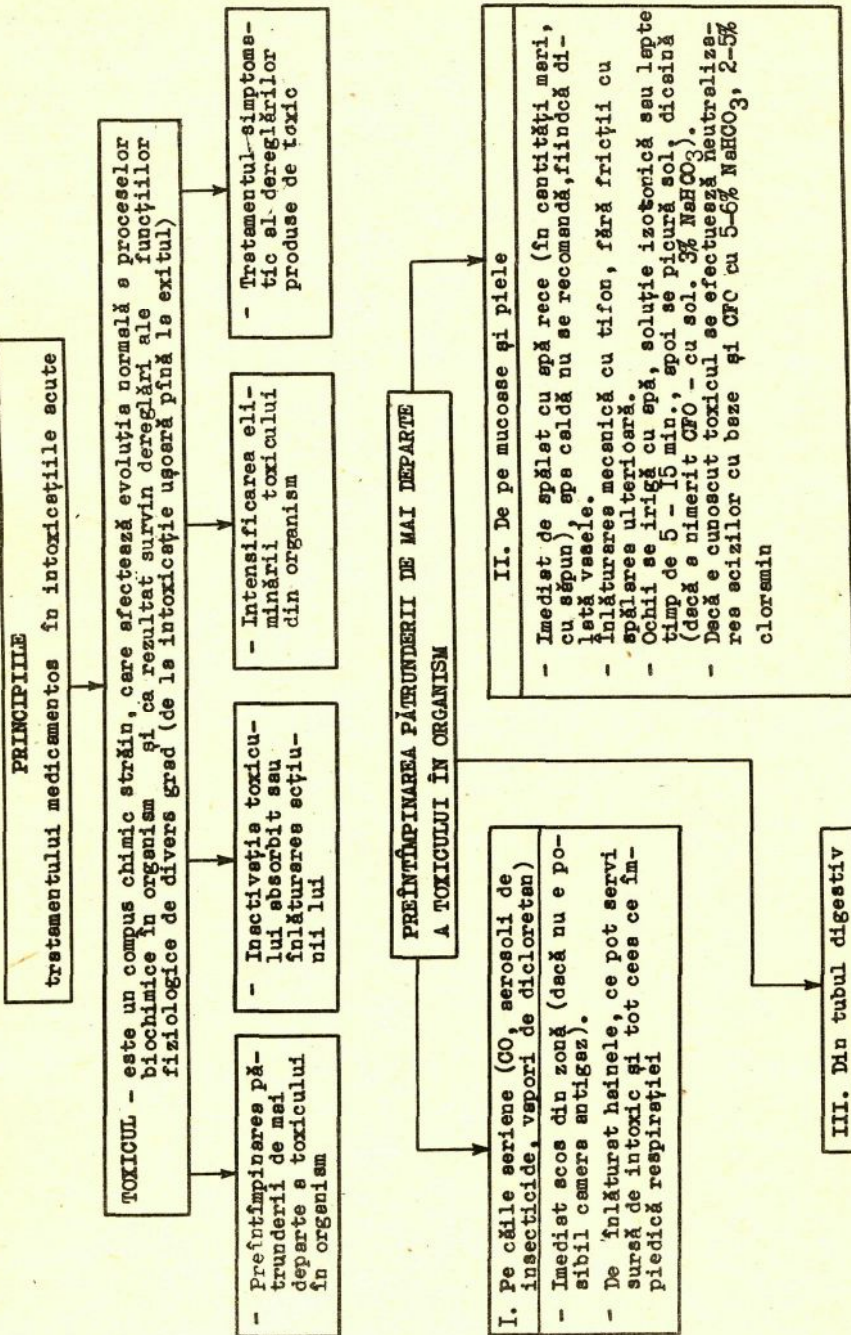


COMPLICAȚIILE CAUZATE DE ACȚIUNEA ADVERSĂ ȘI TOXICĂ
SPECIFICĂ SAU NESPECIFICĂ A REMEDIILOR MEDICAMENTOASE

Tipul complicației	Preparatele
<p>Neurotoxică</p> <ul style="list-style-type: none"> - convulsii - depresii - dereglări psihice - nevrite periferice - ototoxicitate - atrofia nervilor oculari 	<ul style="list-style-type: none"> - analepticele - corszolul, bemegridul etc. derivații pirazolonei la administrarea intravenoasă, supradozarea anestezicelor locale, injectarea intrarahidiană a penicilinelor, dihidrostreptomycină, strichina; supradozarea unor colinometice, remedii anticolinesterazice; - hipnoticele, neurolepticele, tranchilizantele, anestezicele generale, rezerpina - în intoxicații cu stropină, digitalice, tratament îndelungat cu diuretice - sulfamidele, nitrofuranele - aminoglicozidele - enteroseptolul, mexaza, mexformul, intestopanul, negram
<p>Hepatotoxică</p> <ul style="list-style-type: none"> - colestază, icter - stestoză - hepatită 	<ul style="list-style-type: none"> - aminazina și derivații ei, anabolizantele steroidiene, estrogenii, androgenii, tetraciclinale, bactrim, eritromicina etc.; - untiolul, cloral hidratul, barbituricele, alcoolul etilic, antibioticele, corticosteroide, ACTH; - indometacin, nitrofuranele, butadion, nitrofuranele, fitorotanul, anticoncepționalele, sulfamidele, amfotericina B, metotrexatul, etc.
<p>Nefrotoxică</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuficiență renală acută - afecțiuni acute ale vaselor renale - hematurie - nefropatii - calculi renale - dereglarea diurezei (frecvență cu eforturi și iritație) - retenția urinei 	<ul style="list-style-type: none"> - sulfamidele, compușii aurului, bismutului, mercurului, aminoglicozidele, cefalosporinele, polimixinele, amfotericina B, indometacin, fenilbutazonul; - antibioticele, sulfamidele, sărurile metalelor grele; - anticoagulantele indirecte, mai rar - seureticele, cefalosporinele, sulfamidele, penicilinele, barbituricele, salicilații; - penicilinele, cefalosporinele, aminoglicozidele, polimixinele, amfotericina B, sulfamidele, fenscetina, paracetamolul, acidul acetilsalicilic, amidopirina, butadionul; triamterenul, butadionul, discarbul, alopurinolul, sulfamidele, vitamina D în doze mari; - sulfamidele, anticoagulantele, citostaticele - M-colinoblocantele, ganglioblocantele, morfina, tranchilizantele, hipnoticele
<p>Ulcerogenă</p>	<ul style="list-style-type: none"> - glucocorticoidii, antiinflamatorii nesteroidiene, rezeprina, tetraciclinale, sulfamidele, PASG, citostaticele, spironolactona.

REAȚII IMUNOLOGICE, CAUZATE DE MEDICAMENTE

Tipul reacției	Preparatele
Șocul anafilactic	- vacine, seruri, organopreparate, penicilinele, novocaina, acidul acetilsalicilic, ACTH, streptomina, omnoponul, dimedrolul etc.;
Boala serului	- penicilinele, streptomina, sulfamidele, serurile, spresina, heparina, difenina, salicilații, chinidina, etc.;
Manifestări cutanate	- sulfamidele, penicilinele, bromurile, iodul și sărurile lui, barbituricele, salicilații, difenina, amidopirina, butadionul, fenacetina, PASC etc.;
Astm bronșic	- salicilații, serurile, antibioticele, preparatele iodului, bromului, antihistaminele, sulfamidele, nitrofuranele, vitamina B ₁ etc.;
Rinite alergice	- antibiotele etc.
Trombocitopenii imunologice	- antiinflamatoarele nesteroidiene, antihistaminice, antidepresivele, barbituricele, metilxantinele;
Anemii hemolitice imunologice	- chinidina, aminazina, metildopa, fenacetina, penicilinele, rifampicina, sulfamidele, antidiabeticele orale;
Anemii splastice	- levomicetina, butadionul, trimetina, sulfamidele, antidiabeticele orale, compușii surului, discarbul, carbamazepina, chinidina, meticiclina etc.;
Agrenulocitoză	- sulfamidele, amidopirina, analgina, aminazina, PASC, cefalosporinele, compușii surului, bisepтолul + ampicilina.
Pneumofiziă Idiosincrazia	- levomicetina, compușii surului; - chinina, primachina, clorochina, chinidina, sulfamidele, nitrofuranele, analgezicele antipiretice, antituberculoase (PASC, izomezida), levomicetina, amfotericina B, vitamina K, etc.



Metodele

Căile de înăptuire

A. VOMA

- I. Stimularea mecanică a faringelui posterior sau a rădăcinii limbii.
2. Reflector - a) câteva pahare soluție 0,25 - 0,5% NaHCO_3
b) 0,5% soluție permanganat de potasiu
c) soluție caldă de NaCl (2-4 lingurițe de ceai la un pahar de apă).
d) o cantitate mică de muștar în apă
3. Remedii vomitive - spomorfina, pulbere de ipecă, sulfat de zinc și cupru.
a) spomorfina - 1% 0,2-0,5 ml subcutanat
0,1-0,3 ml subcutanat la copii. (contraindicat până la 3 ani).
b) sirop de ipecă - 10-15 ml în 40-60 ml;
4-6 ml în 100-150 ml sol. izotonică (la copii
4-6 ml în 40-60 ml);
c) sulfatul de cupru - 0,25 la un pahar cu apă;
d) sulfat de zinc - 0,1-0,3 la un pahar cu apă;

Vomă este contraindicată în intoxicații cu substanțe caustice, cu excitante centrale, și la comatoși.

B. SPĂLĂTURI
GASTRICE

CONTRAINDICAȚII: - la comatoși (e posibilă aspirația),

- în convulsii,
- în intoxicații cu substanțe caustice, cu excitante centrale, cu substanțe ce ușor se evaporă

PENTRU SPĂLĂTURI POT FI FOLOSITE SOLUȚIILE:

- I. gr. - soluții antidot de tip contact cu spectru larg de utilizare
I. Tiamină - 0,3-0,5% - se neutralizează spomorfina, strichina, sărurile metalelor grele (complezele trebuie eliminate din stomac)

continuare

- $KMnO_4$ - oxidează (0,1-0,2%) substanțe organice (strichina, chinina, fizostigmina, morfina, fenolul, nicotina și s.).
- Soluții mucilagineose - mucilagi vegetale, jeleu, mucilagi de amidon, laptele etc. (sunt indicate în intoxicații cu acizi, beze, sărurile metalelor grele).
- Ulei de vazelină - 3 ml la kg masă corporală sau glicerină 200 ml în intoxicații cu substanțe lipofile (CFO, anilină, benzină, gaz etc).
- Cărbunele activat - ca remediu după spălături gastrice sau pentru spălături, svind proprietăți adsorbente față de alcaloizi, glicozide, substanțe organice sintetice etc.

I-2 linguri de masă la I-2 pschere de apă.

II. S. SOLUȚII ANTIIDOT CU PROPRIETĂȚI SPECIFICE

- $NaHCO_3$ 5%-intoxicații cu CFO, alcool metilic
- $CaCl_2$, gluconat - I-2% intoxicații cu fluor, Fe
- Unitiol - 3 fiole la un pahar de apă - sărurile metalelor grele (în afară de plumb)
- $NaCl$ izotonică - nitrat de argint
- MnO - 25 g la 1 l de apă - acizi, benzol
- $MgSO_4$ și Na_2SO_4 - sărurile de plumb și beriu etc.

C. Eliminarea din intestin

Pentru accelerarea motilității tubului digestiv și micșorarea reabsorbției - purgative

- Sulfat de magneziu și de sodiu - 30 g la 200 ml H_2O (la copii 0,5 g/kg în 50-100 ml H_2O) după spălături gastrice prin sondă
- Ulei de parafină 2-3 ml/kg.
- Soluție 25% manitol sau 20% sorbit
- Ulei de ricin - 0,5 g/kg (în afară de intoxicații cu substanțe liposolubile)
- Dacă toxicul se află în intestinul gros se efectuează clismă cu apă

CIANURILE ȘI ANTICIANURILE

CIANURILE

Acidul cianic, cianura de potasiu etc. Se elimină în industrie la producerea maseilor plastice, sticlei, erbicidelor, căpătarea metalelor. Ele se conțin în semințele de vișine, abricosi, perăici, mandal (în ele se află glicozidul amigdalina, care se descompune cu eliminarea acidului cianic.)

Mecanismul de acțiune - cian-ionii penetrează rapid în mitocondrii și datorită afinității mari față de Fe^{+++} reversibil interacionează cu citocromoxidaza, inhibând astfel respirația tisulară. Apare un perardox: în celule este surplus de oxigen, iar el nu poate fi utilizat, deoarece chimic este inactiv. În organism apare hipoxia histoxică sau tisulară, ce se manifestă prin dereglări grave ale cordului, convulsii, paralizii. În doze nu prea mari se simte: cefalee, dispnee, medritază, hipertermie, gust metallic în gură

ANTICIANURILE

Din anticianuri sau methemoglobinizitoare fac parte nitritul de sodiu, amilnitritul, propilnitritul, albastru de metilen, cromosmonul, glucoza, tiosulfatul de sodiu, compuşii de cobalt (CoEDTA) hidroxicobalamina, heparina.

Mecanismul de acțiune - transformă hemoglobina în methemoglobină (Fe^{++} ---- Fe^{+++}), iar methemoglobina interacționează cu cian-ionii (CN⁻) formază cianmethemoglobină (CNMetHb).

Nitriții și albastru de metilen fixează stit CN-ionii din sânge, cit și deblochează enzima. Albastru de metilen acționează mai lent ca nitriții. Formarea de MetHb trebuie să fie până la o anumită limită (25-30% din Hb totală). În afară de aceasta cianmethemoglobina este instabilă și poate fi cauza intoxicațiilor secundare (repetate).

Glucoza - glucoza + HCN ---- cianhidrină. Însă glucoza fixează numai ionii liberi și nu cei cuplați cu substratul. Tiosulfatul de sodiu - sulful cu CN⁻ formază rodrenide.

$Na_2S_2O_3$ + HCN + O -> Iodanaza -> HCNS + Na_2SO_4 . Acționează lent

Compușii de Co (CoEDTA) - fixează ionii CN negativi.

Hidroxicobalamina - conține în molecula sa Co de care este atașată grupa OH⁻, care se înlocuiește cu CN-ionii.

Heparina - detoriță acizilor glucuronic și sulfhidric. Glucozaminei are loc substituarea unuia din ei cu CN⁻ și în așa fel se detoxică cianurile și posibil se reactivează citocromoxidaza.

Cel mai larg sînt utilizate combinațiile: nitritul de sodiu + tiosulfatul de sodiu sau amilnitritul + tiosulfatul de sodiu. Cromosmonul este o soluție 1% albastru de metilen în soluție 25% Glucoza

INACTIVAREA TOXICULUI ABSORBIT
(terapie - antidot)

ANTIDOT - Remedii medicamentoase, care fiind administrate în intoxicații sunt capabile să inactiveze toxicul, ce circulă în sânge sau care chiar este cuplat cu un substrat sau să înlăture efectele toxice, precum și să elimine toxicul din organism

DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE ANTIDOTURILE SE SUBDIVIDEAZĂ ÎN:

I. Fizico-chimice sau de contact, care se folosesc enteral pentru absorbția toxicului (cărbunele activat, tanine)

2. Chimice, pentru ed-ministrare parenterală:
interacțiune specifică cu toxicul în rezultatul căreia el se inactivează (unitiolul, EDTA etc)

3. Biochimice, care asigură metabolismul organismului și toxicului sau modifică reacțiile biochimice (antioxidanții, reactivele colinesterazei, albastru de metilen)

4. Farmacologice, remedii ce asigură efect curetiv detoxifiant antagonismului farmacologic cu toxicul asupra unuia și a celorlalte sisteme

ANTIDOTURI TIOLICE

Preparatul	Carecteristice
<p>Unitiolul fiicle 5% - 5 ml</p>	<p>Contine 2 grupe SH, este utilizat per os și parenteral în intoxicării cu: - compuși organici și neorganici ai arsenului; - metalele grele (Hg, Cu, Pb, Co, Po, Cd, Crom)</p> $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{-C-SH} \\ \\ \text{H-C-SH} \\ \\ \text{H}_2\text{-C-SO}_3\text{Na} \end{array} + \text{HgCl}_2 \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_2\text{-C-S} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{C-S} \\ \quad \\ \text{Hg} \end{array} + 2\text{HCl}$ <p>Deoarece reactivității mercurului untiolul, prin grupele SH, interacționează nu numai cu toxicul liber din ser, dar și îl substituie pe cel cuplat cu substratul (enzime) și formează un complex hidrosolubil puțin toxic, care se elimină prin urină. Se presupune, că untiolul poate fi efectiv sub formă de aerosol special în intoxicații cu compuși de mercur prin plămâni.</p> <p>este asemănător cu untiolul, se utilizează mai ales în intoxicații cu Pb și Hg</p>
Succimerul	este mai efectiv în intoxicații cu PO radioactivă
Octatiolul	în organism se transformă în acid dihidrolipoic, care are proprietăți reductive mercurate
Acidul lipoid	$\begin{array}{c} \text{S} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \xrightarrow{-2\text{H}} \begin{array}{c} \text{HS} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{S} - \text{CH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \xrightarrow{+2\text{H}} \begin{array}{c} \text{HS} - \text{CH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$
Cisteina și scetilcisteina	<p>Se utilizează în intoxicații cu arseniu, Hg.</p> <p>Se utilizează în intoxicații cu derivații monogalogeni;</p> <p>Concurența SH-grupelor față de geloidelchil cu formarea de compuși hidrosolubili puțin toxici, ce se elimină prin urină;</p> <p>în afară de aceasta scetilcisteina mărește activitatea glutatoniului în ficat, ce contribuie la cuplarea și inactivarea toxicului.</p>

INTOXICAȚII CU TOXICE METHEMOGLOBININIZATOARE

TOXICE METHEMOGLOBINIZATOARE

- Toxice capabile să transforme Fe^{++} în Fe^{+++} și prin aceasta transformă hemoglobina în met-hemoglobină, inhibând transportul oxigenului.
Se disting toxice methemoglobinizatoare:
- I - nitrocompuși - nitriți, nitreți, trinitro-toluolul
 - II - aminocompuși - anilină, aminofevoli și derivații lor printre care unii coloranți
 - III - oxidații - clorați, permanganăți, chinone, naftalină
 - IV - coloranți oxido-reductori (albestrul de metilen)
 - V - remedii medicamentoase - nitroglicerina, emilnitritul, novocaina, sulfamidele, aspirina, barbituricele.

DEMETHEMOGLOBIN-REDUCTORII

Albestrul de metilen - posedă proprietăți oxido-reductoare marcate
forma oxidată forma redusă
MetHb Hb(HbO₂)
oxidare
Hb(HbO₂) → MetHb
reducere

Albestrul de metilen în doze mici (50 mg) va contribui la reducerea methemoglobinei în hemoglobină, iar în doze mari (250-300 mg) invers această substanță duce la formarea methemoglobinei. Însă albestrul de metilen poate provoca hemoliza eritrocitelor.
Glucosa - glucoza, oxidându-se în organism, devine un reductor puternic, consecutiv și față de hemoglobină. Dessemenea acțiunea sa antidot se amplifică datorită metabolismului său scidului glucuronic, majorarea concentrației cărui mărește neutralizarea methemoglobinei.
Compuși tiolici - cisteamina și distamina care contribuie la preîntâmpinarea formării methemoglobinei
Hiperbarooxigenația - 2 atmosfere surplus timp de 2 ore contribuie la ameliorarea intoxicațiilor.

COMPLEXONII

Preparatele

Complexonii
Tetacina și pentacina
Trilonul B sau Na₂EDTA

Caracteristici

- compuși, capabili să formeze complexe stabile cu metale grele și relativ rapid se elină
- are loc înlocuirea Ca prin alt ion bivalent (Hg, Co, Cd, Bi, Pb), se administrează sub formă de soluție 5 și 10% - 20 sau 40 ml, 2 prize. Pot fi folosite și interu în spălturi gastrice sau inhalator pentru fixarea toxicului neabsorbit sau mobilizarea lui din depo.
- se utilizează în intoxicații cu Cs și compuși lui CsO, Cs(OH)₂ (var stins și nestins) carbida (CaC₂). În aceste cazuri el se transformă în tetacina. Se utilizează dessemenea în intoxicații cu glicozide cardiace.

- D-penililile-
mina
- dimetilcisteină sau cuprenil. Activitatea ei este determinată de grupele SH, NH₂, COOH. Este recomandată în intoxicații cu Hg, Pb. Formează complexe mai stabile decât unitolul. Este mai efektivă în formele ușoare sau după perioada acută.
- Deferoxamina
- se utilizează în intoxicații cu Fe, complexul format se elimină prin urină fără să modifice eliminarea altor medicamente.
- Mecseptida
- antidot eficient în intoxicații cu arseniul hidrogeat. Preparatul pătrunde în eritrocite se oxidează, formând un compus cu două grupe SH, care oxidează ASH (arseniul hidrogeat). Ca rezultat se formează tiocrescitate ce se elimină din organism.

ANTAGONIȘTII FUNCȚIONALI

INTOXICAȚIILE	ANTIDOTURILE
Intoxicații cu barbiturice și alte hipnotice	- bemegridul, fenamina, stricnina
Supradozarea morfinei	- nalorfină, naloxonul
Supradozarea preparatelor de magneziu	- preparatele de calciu
Supradozarea analepticeilor	- barbituricele, dișezepamul
Intoxicații însoțite de convulsii	- barbiturice, dișezepamul, fenșezepamul
Intoxicații cu antihistaminice, antidepresante	- fizostigmina
Supradozarea excitantelor SNC	- barbiturice, aminazine
Intoxicații cu oxid de carbon	- oxigenoterapia, hiperbarooxigenația
Intoxicația cu substanțe de tip muscarinic	- atropina
Intoxicații cu compuși fosfororganici	- atropina, reactivatorii colinesterazei (izonitrozi- na etc.)
Intoxicații cu substanțe atropinice (mătrăgună, beladonă)	- remediile aticolieșterazice (prozerina, fizostigmi- na)
Supradozarea heparinei	- protamina sulfat
Supradozarea anticoagulantelor indirecte	- preparatele vitaminei K (vicasolul)
Supradozarea preparatelor insulinei	- glucoza, glucegonul, adrenalina

BIBLIOGRAFIE

- V. STROESCU. Bazele farmacologice ale practicii medicale. V.I.II, Bucureşti, 1989.
- D. DOBRESCU. Farmacoterapie practică. V.I.II, Bucureşti, 1989.
- Виноградов В.М. и др. Фармакология (для слушателей ВМА) Ленинград, 1985.
- ВИНОГРАДОВ В.М. и др. Фармакология средств с преимущественным действием на обмен веществ и противомикробных препаратов. Учебное пособие. Ленинград, 1986.
- МАРКОВА И.В., КАЛИНИЧЕВА В.И. Педиатрическая фармакология (руководство для врачей). М., Медицина, 1987.
- БОЧКАРЕВ М.В. и др. Справочник участкового терапевта по фармакотерапии. Кишинев, Карта Молдовеняскэ, 1986.
- НАВАШИН С.М., ФОМИНА И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М., Медицина, 1982.
- ГУСЕЛЬ В.А., МАРКОВА И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Ленинград, 1991.
- САТОСКАР Р.С., БАНДАРКАР С.Д. Фармакология и фармакотерапия в 2-х томах. М., Медицина, 1986.

CUPRINS

Prefața	3
Farmacologia generală	4
Remedii cu acțiune asupra sistemului nervos periferic	17
Remedii colinomimetice	17
Remedii colinoblocante	24
Remedii adrenergice	28
Remedii cu influență asupra sistemului nervos central	45
Analgezice	46
Remedii hipnotice	52
Farmacodinamia alcoolului etilic	59
Anticonvulsivantele	63
Remedii antiepileptice	67
Remedii psihotrope	68
Neuroleptice	69
Tranchilizante	73
Sărurile de litiu	76
Sedative generale	76
Psihcanalepticele (clasificația)	77
Antidepresive	78
Amfetaminele	79
Mecanismul și spectrul de acțiune a remediilor nootrope, tonizantelor generale și adaptogene	82
Remedii cu influență asupra funcției organelor interne	85
Remedii cardiotonice	86
Glicozide cardiace	90
Remedii antihipertensive	95
Antiischemice cerebrale	102
Remedii antianginoase	106
Remedii antiaritmice	117
Diuretice	122
Remedii utilizate în urolitază	131
Remedii utilizate în dereglările metabolismului hidrosalin.	132
Remedii cu influență asupra sistemului respirator	134
Analeptice respiratorii	135
Antitusive	137
Expectorante	139
Mucolitice	141
Remedii utilizate în astmul bronșic	142

Medicația edemului pulmonar	I45
Remedii cu influență asupra tubului digestiv	I46
Remedii ce reglează apetitul	I47
Remedii cu influență asupra secreției glandelor tubului digestiv	I49
Remediile terapiei de substituție a secreției digestive...	I50
Antiacide	I54
Substanțele ce contribuie la regenerarea mucoasei gastrice și duodenale (citoprotectoarele)	I55
Remedii cu influență asupra motilității tubului digestiv..	I57
Purgative	I59
Antidiareice	I61
Colesecretice	I63
Hepatoprotectoare	I65
Remedii cu acțiune asupra hemostazei și fibrinolizei (cla- sificația)	I67
Heparina	I69
Anticoagulantele indirecte	I71
Fibrinolitice	I74
Antiagregante plachetare	I77
Remedii hemostatice	I78
Remedii antifibrinolitice	I79
Remedii antianemice	I82
Preparate hormonale	I88
Tiroxina și triiodtironina	I89
Remedii antitiroidiene	I92
Paratiroidina, calcitonina	I93
Preparatele insulinei	I94
Antidiabetice orale	I98
Glucocorticoizi	201
Preparatele hormonilor sexuali	203
Remedii anticoncepționale	209
Anabolizante	212
Remedii antiinflamatorii	215
Remedii antialergice	222
Imunostimulanțele	228
Vitaminele	230
Enzimele (clasificația)	240
Remedii antimicrobiene și antiparazitare	242
Antibiotice	243
Peniciline	250
Cefalosporine	253

Macrolide	255
Aminoglicozide	257
Tetracicline	260
Antibiotice polipeptidice	263
Fuzidina	267
Electia antibioticelor in infectii	268
Rezistenta microbiana	272
Principiile asocierii antibioticelor	275
Sulfamide	276
Acidul nalidixic si alti derivați de chinolona	278
Derivații nitromidazolului	279
Derivații chinoxalinici	280
Antivirotice	281
Antimicotice	282
Remedii antihelmintice	284
Interacțiuni medicamentoase	285
Complicațiile tratamentului medicamentos	307
Principiile tratamentului medicamentos în intoxicațiile acute	310

V.Ghicavli V.Goncjar
N.Bacinschi V.Gasnaș

FARMACOLOGIA

Prezentat la editură 29.10.92
Coli editoriale 21,0.
Coli de tipar conv. 20,25.
Tiraj 2035. Comanda 64.
Preț 770 r.

Întreprinderea editorial-poligrafică "Știința"
277028, Chișinău, str. Academiei, 3