



► Cap. 3

- **Incompatibilități și interacțiuni în medicina veterinară**
- **Farmacovigilența veterinară**

3.1. Incompatibilitățile medicamentoase

Prin incompatibilitate între substanțele medicamentoase se înțelege imposibilitatea de asociere a acestora, fie prin preparare, fie prin administrare, raporturile care se stabilesc între acestea fiind defavorabile actului terapeutic.

Asocierea greșită și/sau de prescriere, a unor substanțe medicamentoase vor determina întotdeauna dificultăți de preparare a formulărilor.

Uneori, datorită priceperii, farmacistul poate să înlăture incompatibilitatea respectivă prin tehnici de preparare adecvate, dar de cele mai multe ori acesta se vede nevoit să respingă rețeta.

Sunt și situații când asocierea poate avea un scop protector, în cazul antidotismului sau de amplificare a răspunsului terapeutic, în interacțiunile terapeutice dorite.

Tot prin incompatibilitate înțelegem prescrierile greșite care stabilesc raporturi contraindicate între medicamente și organism (ex: penicilina G administrată oral va fi inactivată de secreția gastrică, clorura de calciu injectată subcutanat sau intramuscular va determina iritații, abcese, flegmoane sau chiar necroze, adică interacțiuni nedorite).

În cursul preparării formulărilor magistrale pot să intervină între componentele din amestec reacții fizice sau chimice care vor duce la scăderea calității preparatului din punct de vedere al acțiunii sau al modului de prezentare. Din acest motiv, în asocierea substanțelor pentru obținerea unui medicament este necesară cunoașterea cât mai amănunțită a incompatibilităților și interacțiunilor medicamentoase.

Reacțiile între componente apar imediat, după momentul asocierii, dar pot apare și după o perioadă variabilă de timp (interacțiunile farmacodinamice sau farmacocinetice).

De obicei, prin cunoașterea și aplicarea tehnicii farmaceutice în mod curent, aceste modificări nedorite sunt evitate.

Reacțiile chimice care se petrec în cadrul formulelor medicamentoase (sau efectele lor care pot fi evitate) poartă denumirea de *dificultăți tehnice*.

În funcție de caracterul modificărilor care intervin, incompatibilitățile se pot clasifica în: *fizice, chimice și farmacodinamice*.

Reamintim că unele din incompatibilitățile chimice și farmacodinamice au valoare practică în antidotism (primele, în cazul când toxicul se găsește încă la nivel digestiv (stomac), iar ultimele, pentru contracararea efectului toxicelor care au fost deja resorbite).

3.1.1. Incompatibilitățile fizice

Acestea se pot datora reacțiilor de ordin fizic dintre componente, care vor duce la modificări nete de calitate. În practica veterinară se cunosc următoarele incompatibilități fizice:

3.1.1.1. Nemiscibilitatea fazelor lichide

Unele substanțe (în faze lichide) nu sunt miscibile între ele, făcând astfel prepararea lor dificilă sau chiar imposibilă. De aceea pentru a evita aceste erori este important a cunoaște miscibilitatea principalilor solvenți (Tabelul 3.1.).

De exemplu: *uleiul de parafină* (vaselina) cu *glicerina*, uleiul de ricin se separă, nu se pot asocia cu apa, sunt incompatibile.

De asemenea: uleiurile volatile nu sunt miscibile cu apa și glicerina.

Tabelul 3.1.

Gradul de miscibilitate a principalilor solvenți utilizați în medicina veterinară

Solventul	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Apă	-	M	M	M	M	X	F	X	X	X
Alcool 90°	M	-	M	M	M	G	M	F	G	X
Eter	M	M	-	X	M	M	M	M	M	M
Glicerină	M	M	X	-	X	X	F	X	X	X
Cloroform	M	M	M	X	-	M	M	M	M	M
Grăsimi și uleiuri	X	G	M	X	M	-	M	M	M	M
Uleiuri eterice	F	M	M	X	M	M	-	M	M	M
Parafină lichidă	X	F	M	X	M	M	M	-	M	M
Ulei de pește	X	G	M	X	M	M	M	M	-	M
Benzen	X	X	M	X	M	M	M	M	M	-

Nota: F = foarte greu miscibil; G = greu miscibil; M = miscibil; X = nemiscibil.

Pentru îndepărtarea acestor dificultăți tehnice se va recurge la alte substanțe care favorizează amestecul (substanțe tensioactive pentru amestecurile lichide; lanolina pentru formele moi), denumite intermediu farmaceutice.

Rp./

Oxid de zinc	15,0
Amidon	10,0
Apă de calciu	30,0
Ulei de parafină ad.	100,0
M.f. sol.	

Explicație: în acest caz apa de calciu nu este miscibilă cu uleiul de parafină. Ea se va încorpora sub formă de emulsie prin ulei de floarea soarelui, intermediu în acest caz.

3.1.1.2. Insolubilitatea componentelor în vehicul

Fiecare substanță posedă o anumită proporție maximă până la care se poate solubiliza într-un solvent (ele pot fi insolubile și prin natura lor).

De exemplu: iodul se dizolvă în apă doar până la concentrația de 0,045% (soluția saturată de iod Pregl), cofeina, până la concentrația de 1,5%, acidul boric până la 4%, bicarbonatul de sodiu până la 8,5% în apă. Conform *Farmacopeei Române*, Ediția a X-a, solubilitatea poate fi exprimată prin specificarea volumului de solvent (în mililitri) necesar pentru a dizolva 1 g substanță solidă sau 1 ml substanță lichidă la temperatura de 20±2°C. Diferitele grade de solubilitate pot fi exprimate cu ajutorul unor expresii (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2.

Prescurtări uzuale legate de gradul de solubilitate în solvenți¹

Expresia folosită	Prescurtare	Solvent (ml) necesar pentru a dizolva 1g substanță solidă sau 1ml substanță lichidă
Foarte ușor solubil	f.u.sol.	cel mult 1 ml
Ușor solubil	u.sol.	între 1-10 ml
Puțin solubil	p.sol.	între 30-100 ml
Foarte puțin solubil	f.p.sol.	între 100-500 ml
Greu solubil	gr.sol.	între 500-1.000 ml
Foarte greu solubil	f.gr.sol.	între 1.000-10.000 ml
Practic insolubil (aproape insolubil)	apr.sol.	peste 10.000 ml

Nota: În literatura de specialitate se mai pot întâlni termenii:

¹⁸ în acest caz prevederile de solubilitate se referă la temperatura de 20±5°C

complet solubil	= compl. sol.
se descompune	= desc.
miscibil	= misc.
incomplet solubil	= inc. sol.
insolubil	= ins.
în toate proporțiile	= t. pr.
solubilitate neverificată	= -

De asemenea, nu trebuie omise aspectele practice:

- pentru a determina solubilitatea substanțelor solide, substanța se va pulveriza fin, se va cântări exact (10mg) și se va agita până la dizolvarea în volumul de solvent.
- în cazul substanțelor solide solubile la cald pentru solubilizare, amestecul fin pulverizat în solvent, se va încălzi până la 50°C, se va înlocui solventul evaporat și apoi se va verifica solubilitatea (după 2h la 20±2°C).
- când trebuie evitată încălzirea (termolabile), amestecul se va agita de la 5 secunde la 5 minute. Substanța trebuie să se dizolve în 30 de minute.
- expresia “*miscibil*”, se atribuie substanțelor lichide care se pot amesteca în orice proporție cu solventul prevăzut.
- când în amestec are loc o reacție exotermă verificarea solubilității substanțelor respective se efectuează după 2 ore de la dizolvare (20±2°C).
- când se prevede solubilitatea în soluții de acizi sau baze nu se va preciza volumul din soluția respectivă (dizolvarea are loc după o reacție chimică).
- determinările cu solvenți volatili se vor efectua în flacoane cu dop rotat.
- substanța se va considera dizolvată atunci când soluția examinată cu ochiul liber nu mai prezintă particule în suspensie (nu se iau în seamă impuritățile mecanice: hârtie de filtru, vată, praf dacă soluția nefiltrată corespunde etalonării de transparență și dacă după o oră impuritățile nu formează un reziduu vizibil).

În tabelul 3.3. sunt redată solubilitățile în funcție de unii solvenți a câtorva substanțe medicamentoase uzuale în medicina veterinară.

Tabelul 3.3.

Solubilitățile în diferiți solvenți a câtorva substanțe uzuale în medicina veterinară

Denumirea în limba latină	Apă distilată		Alcool	Eter	Cloroform	Glicerină
	150° C	100° C				
<i>Acetanilidum</i>	220	22	3,5	12	5	105
<i>Acidum aceticum</i>	misc.	misc.	misc.	misc.	misc.	misc.
<i>Acidum acetylsalicylicum</i>	125	p.sol.	Sol.	20	f.sol.	-
<i>Acidum boricum</i>	30	3,5	16	ins.	ins.	5
<i>Acidum lacticum</i>	1	f.sol.	2	apr.ins.	ins.	8
<i>Acidum salicylicum</i>	500	15	2,5	2	80	60
<i>Acidum tanicum</i>	1	f.sol.	2	apr.ins.	ins.	8
<i>Acidum trichloroaceticum</i>	f.sol.	f.sol.	f.sol.	f.sol.	f.sol.	f.sol.
<i>Adeps lanae</i>	ins.	ins.	75 (cald)	u.sol.	u.sol.	ins.
<i>Aluminium acetotartricum</i>	1	f.sol.	ins.	ins.	ins.	sol.
<i>Aluminium sulfuricum</i>	sol.	sol.	ins.	ins.	ins.	-
<i>Ammonium benzoicum</i>	5	f.sol.	28	ins.	ins.	sol.
<i>Ammonium bromatum</i>	1,5	f.sol.	150	ms	Ms	3
<i>Ammonium chloratum</i>	2,85	1,25	8,5	ins.	ins.	5
<i>Anaesthesinum</i>	gr.sol.	gr.sol.	f.sol.	5,5	u.sol.	160
<i>Analgesium</i>	1	1	1,5	50	1,5	1
<i>Apomorphinum hydrochloricum</i>	40	f.sol.	20	f.p.sol.	ins.	sol.
<i>Arecolinum hydrochloricum</i>	u.sol.	u.sol.	u.sol.	gr.sol.	gr.sol.	u.sol.
<i>Argentum colloidal</i>	25	desc.	ins.	ins.	ins.	sol.
<i>Argentum nitricum</i>	0,25	0,10	10	ins.	ins.	sol.
<i>Argentum proteinicum</i>	f.sol.	desc.	ins.	ins.	ns.	sol.
<i>Argentum vitellinum</i>	sol.	f.sol.	ins.	ins.	ins.	sol.
<i>Atropinum sulfuricum</i>	1	f.sol.	3	ins.	ins.	4
<i>Adeps suillus</i>	ins.	ins.	par.sol.	f.sol.	f.sol.	-

<i>Benzolum</i>	ins.	ins.	misc.	misc.	misc.	-
<i>Bismuthum salicylicum</i>	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.
<i>Borax (Natricum boricum)</i>	25	2,5	ins.	ins.	ins.	1,66
<i>Bromofornicum</i>	250	sol.	f.sol.	f.sol.	f.sol.	f.sol.
<i>Butyrum cacao</i>	ins.	ins.	p.sol.	u.sol.	-	-
<i>Calcium bromatum</i>	0,70	f.sol.	1	ins.	ins.	sol.
<i>Calcium carbonicum</i>	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.
<i>Calcium chloratum</i>	0,25	f.sol.	3	ins.	ins.	sol.
<i>Calcium laticum</i>	18,5	u.sol.	m.sol.	ins.	ins.	-
<i>Calcium oxidatum</i>	778	1340	ins.	ins.	ins.	ins.
<i>Camphorae</i>	849	sol.	0,65	f.sol.	f.sol.	ins.
<i>Cera (alba et flava)</i>	ins.	ins.	sol.(cald)	sol.	u.sol.	ins.
<i>Cetaceum</i>	ins.	ins.	la cold	sol.	sol.	ins.
<i>Chininum tannicum</i>	p.sol.	p.sol.	40 (rece)	p.sol.	u.sol.	140
<i>Chloralosa</i>	40	sol.	sol.	sol.	sol.	p.sol.
<i>Chloratum hydratum</i>	0,25	f.sol.	1	1	3	sol.
<i>Chloraminum</i>	u.sol.	u.sol.	u.sol.	ins.	ins.	u.sol.
<i>Chlorophormium</i>	111	sol.	f.sol.	f.sol.	-	10
<i>Chlorophylla</i>	ins.	ins.	la cold	sol.	-	-
<i>Cholesterium</i>	ins.	ins.	la cold	sol.	sol.	la cold
<i>Cocainum hydrochloricum</i>	0,5	f.sol.	sol.	ins.	sol.	sol.
<i>Codeinum phosphoricum</i>	3,5	f.sol.	325	ins.	ins.	sol.
<i>Coffeinum</i>	80	10	50	p.sol.	7,5-9	16
<i>Colophonium</i>	ins.	ins.	sol.	sol.	sol.	ins.
<i>Cuprum sulphuricum</i>	3	0,55	ins.	ins.	ins.	3,5
<i>Ephedrinum hydrochloricum</i>	sol.	sol.	sol.	sol.	sol.	-
<i>Eserinum</i>	apr.sol.	apr.in.	u.sol.	u.sol.	u.sol.	-
<i>Eucalyptolum</i>	ins.	ins.	sol.	sol.	sol.	-
<i>Formaldehydum</i>	f.sol.	f.sol.	sol.	ins.	ins.	4
<i>Gelatina alba</i>	p.sol.	2	precipită	ins.	ins.	p.sol.
<i>Glucosum</i>	1,3	f.sol.	5,5	ins.	ins.	p.sol.
<i>Glycerolum</i>	f.sol.	f.sol.	f.sol.	ins.	ins.	-
<i>Gomenolum (Ol. Niaouli)</i>	apr.ins.	apr.in.	sol.	sol.	sol.	-
<i>Gummi arabicum</i>	sol.	sol.	ins.	ins.	ins.	8
<i>Gutapercha</i>	ins.	ins.	f.p.sol.	f.p.sol.	f.sol.	ins.
<i>Haemoglobinum</i>	sol.	desc.	ins.	ins.	ins.	sol.
<i>Hexametylentetraminum</i>	1,5	f.u.sol.	10	apr.ins.	-	-
<i>Hydrargirum bichloratum</i>	1,5	1,85	3,6	1,5	ins.	13,33
<i>Hydrochinonum</i>	20	u.sol.	par.sol.	par.sol.	-	f.sol.
<i>Ichtylum ammoni</i>	sol.	sol.	par.sol.	par.sol.	-	f.sol.
<i>Iodoformium</i>	ins.	ins.	80 (rece) 9 (cald)	7,5	14	217
<i>Kalium iodatum</i>	0,7	0,5	12	ins.	ins.	2
<i>Caolinum</i>	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.
<i>Lecitinum</i>	ins.	ins.	sol.	sol.	u.sol.	sol.
<i>Levulosae (Fructosae)</i>	sol.	sol.	ins.	ins.	ins.	-
<i>Lobelium hydrochloricum</i>	40	u.sol.	10	ins.	f.u.sol.	-
<i>Magnesium oxydatum</i>	f.p.sol.	f.p.sol.	ins.	ins.	ins.	ins.
<i>Magnesium sulfuricum</i>	1	0,3	ins.	ins.	ins.	-
<i>Mentholum</i>	apr.ins.	ins.	f.sol.	f.sol.	f.sol.	ins.
<i>Morphinum hydrochloricum</i>	24	1	50	gr.sol.	60	5
<i>Naphtalinum</i>	ins.	ins.	la cold	sol.	sol.	ins.
<i>Naphtolum benzoicum</i>	ins.	ins.	257	sol.	2,4	f.sol.
<i>Natrium aceticum</i>	3	f.sol.	27	ins.	ins.	15
<i>Natrium bicarbonicum</i>	12	desc.	ins.	ins.	ins.	25
<i>Natrium iodatom</i>	0,6	0	3	ins.	ins.	1
<i>Natrium thiosulfuricum</i>	0,9	f.sol.	ins.	ins.	ins.	sol.
<i>Olea aetherea</i>	apr.ins.	sol.	sol.	sol.	-	-
<i>Oleum cadinum</i>	apr.ins.	apr.in.	par.sol.	3	sol.	ins.
<i>Oleum lini</i>	ins.	ins.	sol.	sol.	sol.	ins.
<i>Oleum ricini</i>	ins.	ins.	sol.	sol.	sol.	ins.
<i>Oleum terebenthinae</i>	ins.	sol.	5-12	misc.	sol.	-
<i>Oleum vaselini</i>	ins.	ins.	f.sol.	misc.	misc.	misc.
<i>Papaverinum hydrochloricum</i>	40	u.sol.	p.sol.	-	-	-
<i>Paraffinum liquidum</i>	ins.	ins.	f.p.sol.	sol.	misc.	-
<i>Paraaldehydium</i>	8,33	17	f.sol.	f.sol.	sol.	ins.

<i>Pepsinum purum</i>	sol.	sol.	ins.	ins.	ins.	sol.
<i>Phenolum</i>	15	f.sol.	f.sol.	f.sol.	f.sol.	f.sol.
<i>Pilocarpinum hydrochloricum</i>	2	f.sol.	3	p.sol.	gr.sol.	sol.
<i>Pilocarpinum nitricum</i>	8	f.sol.	la cald	p.sol.	gr.sol.	sol.
<i>Piperazinum</i>	10	f.sol.	1,1	ins.	ins.	sol.
<i>Pix cadi</i>	apr.ins.	apr.in.	par.sol.	3	sol.	ins.
<i>Pix liquida</i>	ins.	ins.	u.sol.	u.sol.	sol.	-
<i>Pix lithantracis</i>	ins.	ins.	par.sol.	par.sol.	sol.	-
<i>Resorcinum</i>	0,67	f.sol.	1	1	gr.sol.	5
<i>Saccharum amylaceum</i>	1,3	f.sol.	51,5	ins.	ins.	p.sol.
<i>Saccharum lactis</i>	6	2,5	apr.ins.	ins.	ins.	-
<i>Santoninum</i>	5000	250	43	75	4	-
<i>Sapo medicinalis</i>	sol.	sol.	la cald	-	-	-
<i>Saponinum</i>	sol.	u.sol.	la cald	ins.	ins.	-
<i>Stibium sulfuratum rubrum</i>	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.	ms.
<i>Strychninum sulfuricum</i>	50	2	100	apr.ins.	apr.sol.	4,5
<i>Sulfur sublimatum</i>	ins.	ins.	apr.ins.	apr.ins.	apr.sol.	ins.
<i>Tanninum albuminatum</i>	apr.ins.	apr.in.	p.sol.	-	-	-
<i>Terebenthina communis</i>	ins.	ins.	sol.	ins.	sol.	-
<i>Terpinolum</i>	ins.	ins.	f.sol.	f.sol.	-	-
<i>Theophyllinum</i>	227	u.sol.	u.sol.	gr.sol.	186	-
<i>Tragacantha</i>	par.sol.	par.sol.	ins.	ins.	ins.	ins.
<i>Vaselinum album</i>	ins.	ins.	f.p.sol.	u.sol.	u.sol.	ms.
<i>Xylolum</i>	ins.	ins.	misc.	misc.	misc.	-
<i>Zincum oxydatum</i>	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.	ins.

Pentru acest tip de incompatibilitate fizică, dificultatea poate fi evitată prin:

- înlocuirea substanțelor insolubile cu derivați solubili;
- mărirea cantității de vehicul;
- dispersarea substanței prin intermediu.

Exemple:

Rp./

Anestezină	
Salicilat de sodiu	
Bicarbonat de sodiu	aa 1,5
Aminofenazona	1,0
Sirop simplu	20,0
Apă distilată	ad 100,0
M.f. sol.	

Explicație: în acest caz anestezina este greu solubilă în apă. De aceea ea se aduce în suspensie cu ajutorul gumei arabice.

Rp./

Hidrochinonă	3,0
Acid fosforic	1,0
Spirt camforat	100,0
Apă distilată	100,0
M.f. sol.	

Explicație: în cazul acestui amestec, la diluarea cu apă, camforul va precipita (prezent în spirtul camforat). Pentru a se evita acest neajuns, apa se poate înlocui cu alcool de 50°.

Rp./

Clorhidrat de efedrină	0,2
Eucaliptol	0,2
Ulei de parafină	20,0
M.f. sol.	

Explicație: în acest caz clorhidratul de efedrină este insolubil în uleiul de parafină. În același timp administrarea acestui lichid sub formă de instilații nazale duce la bronșite. Din această cauză uleiul de parafină se va înlocui cu ulei de floarea soarelui².

² **Tehnică:** clorhidratul de efedrină se dizolvă în cantitatea minimă necesară de apă și apoi soluția emulsionează cu lanolină (a cărei cantitate se va scădea din cantitatea totală de ulei)

Solubilizarea substanțelor poate fi forțată prin încălzire dar are neajunsul că, după răcire, acestea vor recrystaliza și se vor depune ca sediment la baza recipientului. Unele substanțe solubile denumite “intermedii” pot facilita dizolvarea unor substanțe greu solubile. Această operațiune poartă denumirea de: solvire prin intermedii. Astfel:

- iodura de potasiu este intermediu la dizolvarea iodului în apă sau alcool;
- benzoatul de sodiu pentru solubilizarea cafeinei etc.

3.1.1.3. Precipitarea datorită modificării naturii vehiculului

Tot incompatibilitate fizică este considerată și scăderea solubilității datorită schimbării naturii vehiculului.

Astfel:

- unele substanțe medicamentoase solubilizate în alcool concentrat își vor micșora treptat solubilitatea pe măsura diluării alcoolului prin adaos de apă sau,
- când se amestecă soluții alcoolice având concentrații diferite.

În aceste cazuri apar frecvent precipitatele.

Uleiurile vegetale, eterul, cloroformul, iodul etc. dizolvate în alcool concentrat, prin adăugare de apă se separă. Același lucru se petrece și cu diverse tincturi: *T-ra Belladonae*, *T-ra Convalariae*, *T-ra Digitalis*, *T-ra Strofantii*, *T-ra Valerianae* etc. în care principii activi solubilizați în alcool (uneori în eter) pot precipita, sedimenta, apoi în repaus, va determina aspectul turbure al tincturii și poate genera sedimente.

Exemplu:

Rp./

Tincturae Valerianae aetherata
Tincturae Convalaria
Tincturae Strophanthi aa 10,0
M.f. sol.

Explicație: la amestecarea acestor trei tincturi, masa lichidului devine turbure datorită glicozizilor prezenți în Convalaria și Strofanthi, care vor precipita în prezența eterului (prezent în T-ra Valerianae). Precipitatul format se poate dizolva ușor (în acest caz) prin adăugarea câtorva picături de apă. În acest mod preparatul se poate administra dozat uniform.

3.1.1.4. Fenomenul de salefier

Această incompatibilitate apare, de obicei, în soluții unde, o sare în exces scoate din soluție o altă sare, mai puțin solubilă, a unei substanțe.

Astfel:

- excesul de bromuri salefiază clorhidratul de papaverină.

Exemplu:

Rp./

Bromură de potasiu
Bromură de sodiu
Bromură de amon aa 3,0
Clorhidrat de papaverină 0,3
Apă distilată ad 100,0
M.f. sol.

Explicație: la prepararea acestui amestec există dificultatea asocierii clorhidratului cu fenacetina (lichefiere) și cu sulfatul de chinină (amestec umed). Din această cauză această pulbere nu se poate prepara decât prin înlăturarea clorhidratului, care se recomandă a fi administrat separat sub formă de soluție.

3.1.1.5. Modificarea consistenței prin înmuiere și lichefiere

Substanțele care prin amestecare își modifică consistența în acest sens, poartă numele de amestecuri “eutectice”, în care substanțele solide puse în contact una cu alta își vor scade punctul de topire dând naștere unor amestecuri lichide.

Exemple de amestecuri eutectice:

- cloralhidratul cu uretanul, fenacetina sau sulfatul de chinină;
- camforul cu mentolul;
- salolul cu timolul etc.

Cele mai importante amestecuri eutectice sunt redate în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4.

Principalele amestecuri eutectice

Substanța	În amestec cu:
Acetanilida	Timol, Fenacetină
Acid salicilic	Acetanilidă
Aspirina	Cloralhidrat, Piperazină, Rezorcină, Urotropină, Antipirină
Camfor	Uretan, Salol, Timol, Rezorcină
Clorhidrat	Mentol, Aspirină, Uretan, Salol, Timol, Piperazină
Fenacetina	Acetanilidă
Mentol	Uretan, Timol, Cloralhidrat, Rezorcină
Piperazina	Cloralhidrat, Aspirină
Rezorcina	Camfor, Mentol, Aspirină, Uretan
Salol	Cloralhidrat, Camfor
Timol	Cloralhidrat, Acetanilidă, Camfor, Mentol, Uretan
Uretan	Mentol, Camfor, Cloralhidrat, Rezorcină, Timol

Exemplu:

Rp./

Cloralhidrat
 Sulfat de chinină aa 0,30
 Fenacetină 0,25
 M.f. pulv.

Explicație: la prepararea acestui amestec există dificultatea asocierii cloralhidratului cu fenacetina (lichefiere) și cu sulfatul de chinină (amestec umed). Din această cauză această pulbere nu se poate prepara decât prin înlăturarea cloralhidratului, care se recomandă a fi administrat separat sub formă de soluție.

3.1.1.6. Modificarea consistenței prin întărirea componentelor

Unele substanțe prin amestecare își vor mări mult consistența.

Astfel:

- subnitratul de bismut cu carbonatul de magneziu, carbonatul de calciu sau sulful;
- carbonatul de magneziu, fosfatul de calciu și carbonatul de calciu.

Acestea formează conglomerate care pot pasa tubul digestiv fără să dezagrege.

3.1.1.7. Modificarea stării coloidale

Starea coloidală a unor medicamente poate fi alterată prin apariția sedimentelor și precipitatelor.

Această modificare apare de obicei prin adausul unor electroliți.

Astfel:

- dacă în soluțiile de colargol (argint coloidal), protargol (proteinat de argint), săpunuri etc., se vor introduce adausuri de electroliți (clorură de sodiu, ionoser, sol. *Ringer*, sol. *Tyrode*) vor lua naștere sedimente.

3.1.1.8. Incompatibilități de formă farmaceutică

Unele substanțe sub formă de pulberi sunt “higroscopice” (piperazina, clorura de calciu, bromurile și iodurile de sodiu).

Aceste substanțe nu reușesc să se mențină mult timp sub formă de pulberi, ele înmuindu-se și, mai apoi, lichefiindu-se.

Din această cauză acestea nu trebuie să fie eliberate sub formă de pulberi (în pachete de hârtie sau cașete) ci, se vor prescrie numai sub formă de soluții (care poartă denumirea de soluții de rezervă, preparate la concentrații cunoscute, de 20%, 50%, 70% etc.). Pe de altă parte, prescrierea sub formă de soluții a unor substanțe pulverulente, care nu sunt solubile, face imposibilă executarea rețetelor.

În asemenea cazuri se indică prepararea de suspensii la care se va adăuga și o substanță, având rolul de a menține omogen suspendate particulele solide (ex: mucilagiul de gumă arabică). Aceste forme medicamentoase poartă denumirea de “*mixturi*” (ex: mixtura de oxid de magneziu 30% în apă).

Exemplu:

Rp./

Bromură de calciu
Bromură de sodiu aa 0,50
M.f. pulv.

Explicație: amestecul acestor substanțe, din cauza higroscopicității componentelor, se umectează. De aceea acest amestec se va prepara sub formă de soluție, administrarea efectuându-se cu lingurița.

3.1.1.9. Adsorbția

Tot o incompatibilitate fizică de formă farmaceutică poate apare atunci când unele substanțe medicamentoase se asociază cu substanțele adsorbante micșorându-se astfel din potențialul de acțiune al primelor.

În această situație sunt unele *sulfamide*, *antibiotice*, *alcaloizi*, *vitamine cu administrare în sfera digestivă* asociate cu *cărbunele medicinal*, *caolinul*, *bentonita*, *pulbere de lemn dulce*. În cazul acestor amestecuri se va ține seama de pierderile de substanță activă care survin.

3.1.2. Incompatibilități chimice

Acestea presupun: precipitări, colorații, formare de noi compuși, descompuneri, explozii etc. După natura reacțiilor chimice care au loc, incompatibilitățile chimice se pot datora reacțiilor de:

- *oxidare*,
- *reducere*,
- *precipitare*,
- *neutralizare*,
- *dublu schimb*,
- *a reacțiilor dintre acizi și*
- *baze, formări de combinații complexe etc.*

3.1.2.1. Reacții de oxido-reducere și de descompunere

Aceste reacții apar în cazul când sunt asociate substanțe oxidante cu substanțe reducătoare. Când aceste substanțe sunt prelucrate împreună iau naștere reacții exoterme puternice și chiar explozii. Dintre **substanțele oxidante** amintim: iodul, apa oxigenată, clorații, permanganatii, compușii acidului azotos etc.

Ca **substanțe reducătoare**: sulful, cărbunele, taninul, calomelul, glicerina, rezorcina, pirogalolul, fierul metalic, vitamina C etc.

Exemplu:

Rp./

Clorat de potasiu	15,0
Tanin	7,0
Zahăr	15,0

M.f. pulv.

Explicație: dacă se triturează acest amestec prin mojarare, el poate exploda. Acest neajuns se poate elimina prin pulverizarea fiecărei substanțe în parte, după care omogenizarea componentelor se va face prin amestecarea ușoară cu ajutorul unei carțele.

Reacții de oxidare mai pot da:

- **aminofenazona** în contact cu substanțe mucilaginoase (guma arabică, amidonul), colorându-se în verde;
- **apomorfină** e incompatibilă: cu iodurile (oxidare), permanganatul și clorura de potasiu.
- **aminofenazona** cu clorura ferică determină o colorație violetă.

Explozii pot da:

- acidul picric cu sulful sau cărbunele medicinal;
- amoniacul cu halogenii (fluor, clor, brom, iod);
- iodul cu uleiurile eterice;
- amoniacul cu precipitatul alb de mercur (cloramidura de mercur);
- acidul tanic cu permanganatul de potasiu sau cu cloratul de potasiu.

În afară de reacțiile de oxidoreducere violente, se mai cunosc și unele incompatibilități prin reacții lente, fără a se putea evidenția imediat alterarea organoleptică a formelor medicamentoase.

Evitarea în acest caz a inconvenientului este utilizarea în preparat de substanțe antioxidante (stabilizatoare).

Exemple:

Rp./

Colargol	1,0
Apă oxigenată	40,0

M.f. sol.

Explicație: apa oxigenată va fi descompusă catalitic de către colargol, asocierea fiind neexecutabilă.

Rp./

Penicilină crist.	50.000 U.I.
Acid lactic	0,1
Unt de cacao	q.s.

M.f. ung.

Explicație: penicilina se descompune în prezența acidului lactic (deoarece nu este stabilă decât la pH cuprins între 5 și 8. Această prescripție de asemenea nu se poate executa.

Rp./

Sulfatiazol sol. 10%	10,0
Sulfat de zinc	0,05
Adrenalină sol. 1%	gtts. N. X

M.f. sol.

Explicație: în acest colir pot surveni reacțiile: adrenalina precipită și se descompune datorită mediului alcalin, pH în jur de 10, datorat soluției de sulfatiazol (care conține hidroxid de sodiu) și precipită sulfatul de zinc.

3.1.2.2. Reacții chimice de precipitare

Aceste tipuri de reacții sunt întâlnite în urma asocierii unor substanțe din care iau naștere produși insolubili, inactivi sub formă de precipitate și/sau sedimente.

De exemplu:

- azotatul de argint cu clorura de sodiu;
- rivanolul cu clorura de sodiu;
- sărurile de plumb cu substanțele albuminoide;
- taninul, acidul picric cu unele săruri de alcaloizi;
- iodurile cu alcaloizii.

Tot reacții de precipitare se întâlnesc și în cazul asocierii mucilagiilor, gumelor, a serului sanguin cu alcalii, sărurile metalelor grele, alcoolul etilic etc.

Exemple:

Rp./

Clorhidrat de cocaină		
Nitrat de argint	aa	0,015
Apă distilată	ad	100,0

Explicație: în acest caz are loc precipitarea clorurii de argint formate din reacția dintre primele componente.

Rp./

Rivanol		1,0
Ser fiziologic	ad	500,0
M.f. sol.		

Explicație: în acest caz are loc precipitarea directă a rivanolului datorită clorurii de sodiu din serul fiziologic.

3.1.2.3. Reacții de dublu schimb

Acest tip de reacții duc la formarea de precipitate. În acest tip de reacții, prin asocierea a două substanțe se vor crea condițiile apariției (prin reacție chimică) a altor două substanțe.

Astfel:

- asocierea în soluție apoasă a sulfatului de sodiu cu clorura de calciu dă naștere la sulfatul de calciu insolubil (ipsos) și clorură de sodiu;
- asocierea în cantități egale de bromură de amoniu, bromură de stronțiu și bicarbonatul de sodiu va da naștere la bromura de sodiu, bicarbonat de sodiu și carbonat de stronțiu, după reacțiile:



Exemplu:

Rp./

Sulfat de sodiu		10,0
Bromură de calciu		2,0
Apă distilată	ad	100,0
M.f. sol.		

Explicație: prin dizolvarea celor două componente în apă, rezultă un precipitat format din sulfat de calciu, care va lua naștere din reacția de dublu schimb dintre componente. Pentru evitarea acestei incompatibilități se recomandă înlocuirea bromurii de calciu cu bromura de sodiu.

3.1.2.4. Reacții de adiție

Incompatibilități prin adiție se întâlnesc, de exemplu:

- între timol și cloralhidrat (se lichefiază);

- între fenol și camfor;
- mentol și fenol;
- clorura ferică și aminofenazonă (colorație violetă).

3.1.2.5. Reacția dintre acizi și baze (de neutralizare)

Aceste reacții sunt cel mai adesea urmate de precipitări și sedimentări. Acest tip de reacții se pot utiliza în practică. Intoxicațiile cu acizi vor fi combătute de către baze (și invers). Bineînțeles că se va apela întotdeauna la acei acizi și baze care nu acționează brutal (ex: acidul acetic diluat, soluția de amoniac, acidul citric).

Exemplu:

Rp./

Borax 2,0
 Bicarbonat de sodiu 2,0
 Glicerină 20,0
 M.f. sol.

Explicație: prin dizolvarea boraxului în glicerină se va forma acidul gliceroboric, care prin scăderea pH-ului va reacționa cu bicarbonatul de sodiu degajându-se astfel dioxid de carbon și rezultând o soluție neutră sau slab alcalină.

Farmacopeea indică aproape pentru fiecare substanță în parte eventualele incompatibilități pe care le poate da cu diverse substanțe.

În tabelul 3.5. sunt prezentate principalele incompatibilități ale substanțelor medicamentoase întâlnite în medicina veterinară, în conformitate cu indicațiile din Farmacopea Romană.

Tabel 3.5.

Principalele incompatibilități ale substanțelor medicamentoase întâlnite și în medicina veterinară

Substanța	Incompatibilă cu	Cauza
Acetanilida (Antifebrina)	Cloralhidrat, timol, piperazină, mentol, antipirină, rezorcină (rezorcinol), compuși cu funcție: alcool, fenol, aldehydă; nitriți, nitrați, hipotermizante (de tipul tranchilizantelor fenotiazinice)	Descompunere, neutralizare
Acetat de plumb	Săruri de sulf, de fosfor, de carbon, baze, alcaloizi, albumine, tanin, săruri halogenate	Sedimentare, descompunere
Acid acetic	Alcali (carbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, sau de potasiu)	Sedimentare, descompunere
Acid acetilsalicilic (aspirina)	Aminofenazona, amidopirină (piramidon), fenazonă (antipirină), substanțe alcaline, săruri ferice (clorură ferică), metenamină (urotropină), acizi	Precipitare
Acid ascorbic (Vitamina C)	Substanțe alcaline, săruri ale metalelor grele, substanțe oxidante	Descompunere
Acid azotic	Glicerină, alcool, fenol, eter	Amestecuri explozive, în general cu substanțe organice
Acid benzoic	Alcali, săruri ale metalelor grele	Descompunere, sedimentare
Acidul paraminobenzoic	Sulfamide	Incompatibilitate fiziologică sau farmacologică
Acid boric	Substanțe alcaline, săruri de calciu, potasiu, magneziu	Precipitare, neutralizare (săruri insolubile)
Acid citric	Benzoați, salicilați, tartrați, permanganat de potasiu și alți oxidanți	Precipitare
Acid clorhidric	Săruri de argint (azotat, clorură), săruri de plumb (acetat, oxid), săruri de mercur (sublimat, clorură), calomel (clorură mercurică), oxicianură de mercur	Descompunere, produși greu solubili sau insolubili, neutralizare (cu bazele)
Acid cromic	Substanțe oxidante, alcool, eter și alte substanțe	Amestecuri

Acid feniletilbarbituric (fenobarbital)	organice	explozibile
Acid fosforic	Stricnină, pentetrazol, amfetamină, picrotoxină	Descompunere, precipitare
Acid lactic	Săruri solubile de calciu, fier, magneziu	Descompunere
Acid nicotinic	Substanțe oxidante (permanganat de potasiu, clorat de potasiu), alcali	Oxidare, descompunere
Acid picric	Substanțe oxidante	Oxidare, descompunere
Acid salicilic	Albumine, sulf, alcool, fenol, novocaină	Precipitare și explozii
Acid tanic	Săruri ferice, hidroxizi, carbonați, bicarbonați, săruri de calciu, albumine, borax	Precipitare, neutralizare, lichefiere, geluri, formare de salicilați
Acid tartric	Adrenalină, antipirină, glicozizi, gume, săruri de alcaloizi, săruri de metale grele, substanțe alcaline, oxidante proteice, acid picric, azotic, clorat de potasiu, permanganat de potasiu, acid cromic, mucine și gelatine	Precipitare, formare de tanați, explozii
Aconitina	Borax (tetraborat de sodiu), săruri de amoniu, calciu, fier, potasiu, metenamină	Amestecuri umede
Adrenalina	Iod, ioduri, sol. Lugol, tanin	Descompunere, precipitare
Alaun	Iod, săruri de fier, substanțe oxidante, alcaline, tanin, săruri solubile de calciu, plumb, gelatină	Precipitare, lichefiere
Albastru de metilen	Hidroxizi și carbonați alcalini, borax, fosfați solubili, tanin, săruri solubile de calciu, plumb, gelatină	Precipitare, lichefiere
Alcali	Iodura de potasiu, cloruri, oxidanți, reducători	Precipitare
Alcaloizi	Substanțe oxidative (ex. hidrochinona, rezorcina, dextroza)	Precipitare
Alcool (etanol)	Carbonați, borax, iod, ioduri, bromuri, salicilați, taninuri, nitrit de amid, acid picric, permanganat de potasiu	Precipitare, descompunere
Amfetamina (benzedrina)	Albumine, acid azotic, anhidridă cromică, brom, permanganat de potasiu, gumă arabică, excitanții SNC., acid clorhidric, acid picric, acid cromic, gelatine	Precipitare, descompunere, explozii
Aminofenazona (Piramidon)	Substanțe alcaline, barbiturice și alți inhibitori ai S.N.C.	Descompunere, precipitare
Aminofilina (Miofilin)	Iod, oxidanți, tanin, cloralhidrat, fenol, timol, uretan etilic	Amestecuri care se înmoaie cu sulfamidele, descompunere, oxidare cu gumele
Amoniac (soluție de amoniac)	Săruri de alcaloizi, substanțe cu reacție acidă, tanin, antidiuretice, vasoconstrictoare, bronhoconstrictoare	Precipitare, incompatibilități farmacodinamice
Anestezină (benzocaină)	Acizi, alaun, iod, formaldehidă, hipocloriți, săruri de alcaloizi (pilocarpină clorhidrică, stricnină sulfurică etc), alcoolii și alți inhibitori ai S.N.C.	Precipitare, descompunere
Antihistaminice de sinteză	Rezorcină, camfor, mentol, acid basic de bismut, alcoolii, carbonați, acizi, sulfamide	Lichefiere, colorare, descompunere
Antipirină	Cafeină, camfor, pentetrazol, excitanți respiratori, <i>in vitro</i> și cu soluții barbiturice, procaină	Incompatibilități farmacodinamice, descompunere
Apă oxigenată	Aspirină, salicilat de sodiu, cofeină natriu-benzoică, urotropină, salol, mentol, cloralhidrat, calomel, tanin, iod, chinină, săruri de fier și azot, amoniac	Descompunere, sedimentări
Apomorfina	Substanțe alcaline, ioduri, permanganat de potasiu, substanțe pulverulente, argint coloidal, săruri ale metalelor grele, alcool etilic, timol, derivații acridinei	Descompunere, explozii
Arcolina bromhidrică	Baze, săruri de fier, iod, ioduri, permanganat de potasiu	Descompunere, precipitări
	Iod, ioduri, tanin, parasimpaticolitice (atropina)	Precipitare, descompunere,

Argint coloidal	Săruri acide, săruri de fier	incompatibilitate farmacocinetică Precipitare
Atropina sulfurică	Acid tanic (tanin), substanțe alcaline, iod, ioduri, parasimpaticolitice (pilocarpină, arecolina), bicarbonat de sodiu norepinefrină, organofosforice, fenobarbital sodic,	Precipitare, neutralizare
Azotat de argint (nitrat de argint)	Cloruri, bromuri, ioduri, cianuri, carbonați, salicilați, tannin și alte substanțe organice	Precipitare, explozii
Barbiturice	Cărbune medicinal, stricnină, pentetrazol, nicetamidă, benzedrină (amfetamină)	Descompunere, precipitare
Bariu (solubil)	Tiosulfat de sodiu, Miostin (neostigmină)	Neutralizare, precipitare
Benzoat de sodiu	Acizi, săruri ale metalelor grele, săruri de fier	Precipitare
Bicarbonat de sodiu	Atropină, anestezice locale, alcaloizi, apă de var, săruri ale metalelor grele, acizi, rivanol, salicilat de sodiu, urotropină	Descompunere, precipitare
Biiodura de mercur (iodura mercurică)	Alcaloizi, substanțe cu reacție alcalină	Descompunere
Bismut subnitric	Sulf, sulfați, calomel, azotat de argint, borax, alcaloizi, novocaină	Neutralizare, precipitare
Borax	Acizi, alaun, alcaloizi, cloralhidrat, săruri de fier, mercur, calciu, magneziu, novocaină	Precipitare, descompunere, gelificare cu gumele
Brom	Tiosulfat de sodiu, oxid de magneziu, cofeină	Descompunere, precipitare
Bromuri	Acetanilidă, calomel, săruri alcaline morfince, stricnină, clorură de sodiu, oxidanți, săruri de chinină, carbonați, bicarbonați, benzoați, salicilați, codeină, papaverină	Descompunere, precipitare
Cocodilat de sodiu	Acizi, săruri acide, fosfat de calciu, sulfat de stricnină	Precipitare, descompunere
Cafeină	Iod, ioduri, tanin, acizi, săruri ale metalelor grele, săruri ferice, barbiturice și alți depresori centrali	Incompatibilitate farmacodinamică, precipitare, descompunere, lichefiere
Calciu lactic	Citrați, carbonați, fosfați, sulfați	Descompunere, precipitare
Calciu fosforic	Lactat de calciu, soluții alaline	Descompunere, inactivare
Calciu gluconic	Fosfați, sulfați, carbonați, bicarbonați	Descompunere, inactivare
Calomel	Acizi, alcali, alcaloizi, fenazonă (antipirină), bromuri, cloruri, ioduri, iod, substanțe oxidante sau reducătoare	Oxidare, precipitare
Camfor	Acid salicilic, cloralhidrat, uretan, fenol, mentol, rezorcină, salol, timol, fenazonă, naftol, barbiturice și alți inhibitori centrali	Lichefiere
Carbonat de calciu	Acizi	Descompunere
Carbonat de sodiu	Acizi, clorură de amoniu, săruri ale metalelor grele, alcaloizi, cloralhidrat	Descompunere
Cărbune medicinal	Clorat de potasiu, permanganat de potasiu și alte substanțe oxidante	Oxidări, explozii
Chinina	Iod, ioduri, tanin, substanțe cu reacție alcalină	Precipitare
Citrat de sodiu	Acid acetilsalicilic, chinină, morfină, stricnină	Descompunere, precipitare
Cloralhidrat	Camfor, substanțe oxidante, alcali, săruri ale metalelor grele, alcool, mercuriale, permanganat de potasiu, Borax	Lichefiere, Descompunere
Cloraloză	Excitanți ai S.N.C., cofeină, pentetrazol, camfor	Incompatibilități fiziologice
Cloramfenicol	Peniciline (de sodiu sau potasiu), benzatin-penicilină (Moldamin), procain-penicilină	Incompatibilități farmacodinamice
Clorat de potasiu	Sulf, cărbune medicinal, tanin, substanțe organice, oxidanți, calomel, iodură de potasiu, acizi, săruri	Descompunere, explozii

Cloroform	acide Alcali, substanțe oxidante, cofeină, pentetrazol, stricnină	Inactivare, descompunere
Clorpromazină (Plegomazin)	Cofeină, stricnină, pentetrazol, cloramină, derivați organofosforici, barbiturice sodice	Inactivare, precipitare, incompatibilități farmacodinamice
Clorură de amoniu	Substanțe cu caracter hialin, barbiturice sodice, nitrați	Precipitare, descompunere
Clorură de calciu	Carbonați și bicarbonați solubili, fosfați, sulfați, alcali, fenol, tanin	Precipitare, descompunere
Clorură ferică	Alcali, fenol, tanin	Precipitare, descompunere
Clorură de sodiu	Săruri de argint, plumb, borax, ioduri, acizi minerali	Precipitare, descompunere
Clorură de var	Sulf, acizi, alcaloizi	Precipitare, descompunere
Clorura de zinc	Alcali, borax, carbonați, fosfați, săruri de argint	Precipitare, descompunere
Cloxacilină	Cloramfenicol, tetracilină, oxitetracilină	Incompatibilități farmacodinamice
Cocaina și săruri	Alcali, calomel, iod, ioduri, borax, săruri de argint, tanin, cărbune, sulfat de zinc	Precipitare, descompunere
Codeină	Acid tanic, iod și ioduri, bromuri, baze	Precipitare
Cofeină natriu-benzoică	Antipirină, salicilați, săruri de chinină, acizi și sucuri acide (fructe), săruri ale metalelor grele	Inactivare, precipitare
Colargol	Săruri acide, săruri de fier	Precipitare
Combelen	Cofeină, camfor, stricnină, pentetrazol și alți excitanți centrali	Incompatibilități farmacodinamice
Cortizon	Clorură de sodiu	Precipitare
Dermatol	Sulf, baze	Precipitare, descompunere
Diazepam	Excitanți ai S.N.C., cofeină, stricnină, camfor, pentetrazol, alcool	Sumare de efecte sau potențare
Digitală și produse digitale	Substanțe acide, tanin, iod, săruri de fier, baze, opiu, T-ra <i>Belladonnae</i> , chinină	Precipitare
Dormital (Amital)	Excitanți ai S.N.C., cofeină, stricnină, camfor, pentetrazol, acizi, săruri de fier	Incompatibilități farmacodinamice
Drojdie de bere	Sulfamide	Incompatibilități farmacocinetice
Efedrină	Alcali, iod, ioduri, săruri de argint, tanin, substanțe oxidante	Precipitare, descompunere
Emetic	Acizi, alcali	Precipitare, descompunere
Ergotoxina (alcaloizii secarei cornute)	Cărbune medicinal, tanin, nitrit de amid, fenobarbital, cloralhidrat, clordelazin	Incompatibilități farmacocinetice, precipitare, descompunere
Eucaliptol	Substanțe oxidante	Descompunere, inactivare
Fenacetină	Iod, tanin, substanțe oxidante, cloralhidrat, fenol, timol, uretan	Amestecuri umede
Fenazon (Antipirină)	Bicarbonați, camfor, diuretină, iod, săruri de fier, cloralhidrat, nitrați, naftol, salol, salicilat de sodiu, tanin, mentol, piperazină, metenamină	Lichefiere, descompunere
Fenobarbital	Acizi, săruri de amoniu, săruri ale alcaloizilor, săruri ale metalelor grele, excitanți ai S.N.C. (amfetamină, cofeină, pentetrazol)	Incompatibilități farmacocinetice
Fenol (Acid carbolic)	Antipirină, acid picric, săruri halogenate, bromuri, săruri ferică, acetanilidă (antifebrină), fenazonă, fenacetină, camfor, cloralhidrat, mentol, rezorcină, apă de var, carbonat de calciu, carbonat de magneziu, acid sulfuric, timol	Precipitare, descompunere, lichefiere, explozii cu permanganat de potasiu și acid picric
Fier (săruri)	Baze, ioduri, acid salicilic, fenol, antipirină, piramidon, alcaloizi	Precipitare, descompunere
Formol	Amoniac, rezorcinol (rezorcină), săruri de argint, gelatină, carbonat de amoniu, uree, cărbune	Precipitare, descompunere

Fosfat de sodiu	medicinal, taninuri, iod, săruri de plumb	Precipitare, descompunere
Furazolidonă	Săruri de alcaloizi, săruri de argint, săruri de aluminiu sau alte metale grele	Descompunere
Glicozizi	Tiamină, metale	Inactivare
Guaiacol (Tiocol, Duotal)	Acizi, compuși de tanin, iod, săruri de plumb	Sedimentare, inactivare
Gelatină	Camfor, cloralhidrat, săruri ferice, alcaloizi	Precipitare
Glicerină (Glicerol)	Tanin, biclorură de mercur (sublimat coroziv)	Explozii, descompunere
Glicerofosfat de calciu	Substanțe oxidante, cloralhidrat	Precipitare, descompunere
Gumă arabică	Carbonați alcalini, fosfați solubili, sulfați	Precipitare, descompunere
Hexamină	Oxalați, silicați, săruri de fier, guaiacol, fenol, acid tanic, naftol, alcool, iod, ioduri	Precipitare, descompunere
Hexilrezorcină	Antipirină, gelatină	Inactivare
Hidrochinonă	Alcali, acetanilidă, aminofenazonă, camfor, mentol, acid salicilic, anestezină, săruri de metale, substanțe oxidante	Descompunere, lichefiere, colorare
Hidroxid de sodiu	Alcali, săruri de fier, substanțe oxidante	Descompunere, colorare
Histamina	Acizi, sărurile metalelor grele	Neutralizare, precipitare
Ichtiol	Romergan, feniramină, <i>Tavegyl</i> , clorfenazonă, levomepromazină	Incompatibilități farmacodinamice
Infuzii și decocturi	Acizi, baze, carbonați, iod, ioduri, cloruri, sublimat corosiv, alcool, procaină, rivanol	Descompunere, precipitare
Insulină	Săruri de metale, baze	Incompatibilități fiziologice
Iod	Adrenalină, glucoză, glucocorticoizi	Precipitare, descompunere, oxidare
Iodoform	Carbonați, hidrocarbonați, substanțe alcaline, arseniați, tiosulfați, amidon, alcaloizi, glicozizi, amoniac, gume, ulei de terebentină, tanin, opiacee, cloralhidrat, ichtiol, metale grele	Descompunere
Iodură de potasiu	Săruri de mercur, argint, alcali, substanțe oxidante, acetat de plumb, acid tanic, balsam de Peru	Explozii, precipitare, descompunere
Iodură de sodiu	Acizi minerali, alcaloizi, procaină, săruri de Ag, Hg, Pb, substanțe oxidante	Explozii, precipitare, descompunere
Ipeca	Acizi, săruri de Ag, Hg, Pb, clorură ferică, permanganat de potasiu, clorat de potasiu	Precipitare, descompunere
Lactat de sodiu	Infuzii astringente, tanin, săruri de plumb și mercur	Precipitare, descompunere
Linimente	Carbonați, bicarbonați, sulfați, fosfați solubili	Reacții oxidative
Liquor Anisi	Iod	Precipitare, sedimentare
Liquor Fowler	Alcaloizi, iod, acizi	Precipitare, sedimentare
Lobelină Clorhidrică	Iod, săruri de fier și argint	Precipitare, descompunere
Luminal sodic	Iod, ioduri, tanin, sol. Iodurată (Lugol), alcali, camfor	Precipitare, sedimentare
Mentol	Săruri de alcaloizi, săruri de amoniu, săruri ale metalelor grele, <i>T-ra Belladonnae</i>	Lichefiere, precipitare
Mepacrină (Atebrină)	Aminofenazonă, betanaftol, camfor, cloralhidrat, fenazonă, fenol, rezorcină, salol, timol, uretan, naftol	Inactivare
Mercur (săruri)	Cărbune, nicotinamidă, pentetrazol	Inactivare, sedimentare
Morfină clorhidrică	Albumine, alcaloizi, cloruri, bromuri, ioduri, baze	Lichefiere, precipitare
Naftol benzoic	Bromuri, ioduri, tanin, nalorfină, permanganat de potasiu, pentetrazol, atropină, sol. iodo-iodurată, lobelină, salicilați, nitriți	Lichefiere, precipitare
Naftalină	Alcali, camfor, cloralhidrat, salol, timol	Lichefiere
Negamicină	Cofeină, morfină, pantopon, camfor	Descompunere
Nipagin	Acid tanic, glicerină, laurilsulfat de sodiu, spanuri, tweenuri, lanolină, carboximetilceluloză	Descompunere
Nitrit de sodiu	Alcali, săruri ferice	Inactivare
	Alcaloizi, antipirină, ioduri, bromuri, tanin, săruri	

Nitrofuran	de amoniu, substanțe cu caracter alcalin Metale grele, lumină	Descompunere
Opiu (și extracte)	Tanin, bromuri, săruri de argint, mercur, fier	Inactivare, sedimentare
Oxicianură de mercur	Substanțe organice	Explozii
Oxid de magneziu	Acizi, calomel, săruri acide, atropină și hiosciamină	Precipitare, descompunere
Oxid de zinc	Acid boric, acid salicilic (suspensie apoasă), săruri de bismut, săruri de mercur	Precipitare, descompunere
Oxid galben de mercur	Acizi, cloruri, bromuri, substanțe cu reacții alcaline	Precipitare, descompunere
Papaverină clorhidrică	Iod, ioduri, bromuri, substanțe cu reacții alcaline	Precipitare, descompunere
Parafină lichidă	Glicerină, ulei de ricin, apă	Nemiscibile
Penicilină G,	Acizi, baze, alcali, halogeni, metale grele, cetone, clorhidrat de procaină, alcooli, antiseptice, dezinfectante, tetraciline și cloramfenicol	Descompunere
Pentetrazol	Săruri de mercur, tanin, barbiturice și alți inhibitori centrali	Precipitare, descompunere
Pepsină	Soluții concentrate de acizi, baze, alcool peste 30 ⁰ , săruri demetale grele, tanin	Precipitare, descompunere
Perhidrol	Alcali, substanțe oxidante, reducătoare	Explozii
Permanganat de potasiu	Morfina, stricnină, acizi, alcali, alcaloizi, alcool, apă oxigenată, glicerină, iod, substanțe organice reducătoare, propilenglicol	Descompunere, explozii
Pilocarpină	Iod, ioduri, nitrat de argint	Precipitare, descompunere
Pioctanină	Acid tanic, ihtiol, argint, acetat de plumb, clorură de calciu, calomel	Precipitare, descompunere
Piperazină	Acizi, iod	Descompunere, lichefiere
Precipitat alb de mercur	Ioc, tanin, tinctură de iod, soluție de iodură de potasiu, tiosulfat de sodiu, alcali	Descompunere, explozii
Prednisolon	Substanțe oxidante, alcali	Descompunere
Protargol	Acizi minerali, alcaloizi, procaină, săruri ale metalelor grele, tanin	Precipitare, descompunere
Polietilenglicol	Aminofenazonă, bacitracină, creozot, fenoli, ioduri, materiale plastice, penicilină, săruri de Ag și Hg, sulfamide, tanin, teofilină, timol, tio-derivați	Precipitare, decompunere
Procaină	Iod, săruri de argint, tanin, substanțe cu reacție alcalină, sulfamide, protargol, oxidanți, carbonați	Inactivare, precipitare
Propilenglicol	Acid picric, clorat de potasiu, hipocloriți, permanganat de potasiu	Descompunere, explozii
Rezorcină	Antipirină, acid salicilic, anestezină, camfor, salol, mentol, salicilat de fenazonă, săruri ferice, sulfat de chinină	Descompunere, lichefiere, colorare
Rivanol	Acid salicilic, cloramină, iod, ioduri, săruri de mercur, tanin, brom, argint, amoniac, carbonat de sodiu, apă oxigenată, ihtiol, formol, bentonită, clorură de zinc	Precipitare, descompunere
Romergan	Histamină, substanțe cu reacție alcalină, vomitive centrale, unii excitanți ai S.N.C.	Antagonism competitiv
Salicilat de fenazonă	Acizi, alcali, tanin, bicarbonați, diuretină, metenamină, iod, salicilat de fenil, salicilat de sodiu, săruri ferice	Precipitare, lichefiere
Salicilat de magneziu	Săruri de fier, substanțe cu reacție acidă, carbonați și bicarbonați alcalini	Precipitare, lichefiere
Salicilat de etil	Alcali, săruri ferice	Precipitare, lichefiere, colorare
Salicilat de sodiu	Clorat de potasiu, săruri de fier, săruri de chinină, substanțe cu reacție acidă, aminofenazonă, fenazonă, metenamină, salicilat de fenazonă, salipirină	Precipitare, colorare
Salicilat de fenil	Aminofenazonă, camfor, cloralhidrat, fenazonă, metenamină, salicilat de fenazonă, săruri ferice,	Precipitare, lichefiere,

Săpunuri	substanțe cu reacție alcalină, timol, urretan	colorare
Săruri de amoniu	Săruri de metale, acizi, detergenți cationici, săruri de calciu și magneziu	Precipitare, descompunere
Scopolamină	Substanțe alcaline, barbiturice, nitriți, substanțe oxidante, alcaloizi, rivanol	Precipitare, descompunere
Sparteină	Iod, săruri de argint, tanin, substanțe alcaline, borax, carbonați, hidroxizi alcalini, săruri de calciu, plumb	Precipitare, descompunere
Stamicina	Iod, ioduri, tanin, clorură de calciu, substanțe alcaline	Precipitare
Stovaină	Acizi, baze, cisteină, glucoză, hiposulfii, substanțe oxidante, sulfii, tioderivați	Descompunere
Streptomicină	Iod, ioduri, tanin, clorură de calciu, substanțe alcaline	Precipitare
Stricnină și săruri (sulfat, nitrat)	Acizi, baze, cisteină, glucoză, hiposulfii, substanțe oxidante, sulfii, tioderivați	Descompunere, inactivare
Strofantină G	Alcali, iod, ioduri, sol. Lugol, tanin, substanțe cu reacție alcalină, permanganat de potasiu, barbiturice (fenobarbital, tiopental etc.), cloralhidrat, bromuri	Precipitare, descompunere
Sublimat corosiv (clorura mercurică)	Acizi, alcali, substanțe oxidante	Descompunere, inactivare
Sulf	Tanin, albumine, alcali, substanțe cu reacție alcalină, iod, ioduri, săruri feroase, iod, ioduri, săruri feroase, borax, alcaloizi, rongalită	Precipitare, descompunere
Sulfamide	Clorat de potasiu, hipoclorit de calciu, permanganat de potasiu, substanțe oxidante	Explozii, descompunere, precipitare
Sulfat de albumină	Procaină, albastru de metilen, complex B, drojdie de bere, aminofenazonă, sulfat de sodiu, magneziu, acid boric, tiosulfați, săruri de alcaloizi, metenamină	Inactivare
Sulfat de aluminiu și potasiu	Alcali, fosfați, săruri de calciu, și de plumb	Precipitare, descompunere
Sulfat de cupru	Hidroxizi și carbonați alcalini, borax, fosfați solubili, tanin, săruri solubile de calciu și plumb, gelatină	Precipitare
Sulfat feros	Ferocianură de potasiu, EDTA, molibdat de amoniu, sulfat de sodiu, albumine	Precipitare, descompunere
Sulfat de magneziu	Alcali, substanțe cu reacție alcalină, fosfați, benzoați	Precipitare, descompunere
Sulfat de sodiu (Sare Glauber)	Carbonați și bicarbonați alcalini, salicilați, fosfați, săruri de calciu, stronțiu, sulfamide	Precipitare, descompunere
Sulfat de zinc	Săruri solubile de calciu și stronțiu, săruri de potasiu	Precipitare, descompunere
Tanalbină	Hidrat feric, albumine, bicarbonat de sodiu, substanțe cu reacție alcalină, tanin	Precipitare
Tanin	Substanțe alcaline, oxidanți, săruri de fier	Precipitare
Teobromină	Săruri ale metalelor grele, alcaloizi, proteine	Precipitare, sedimentare
Tetraciclina	Săruri ale metalelor, alcaloizi, baze, acizi	Precipitare, sedimentare
Timol	Metale grele, substanțe cu reacție alcalină, substanțe oxidante, penicilină, săruri de calciu, fier	Descompunere, limitarea efectului
Tripaflavină	Camfor, mentol, salol, cloralhidrat, iod, substanțe oxidante	Descompunere, limitarea efectului
Uree	Alcali, săruri de mercur, sodiu, potasiu, zinc, cupru	Precipitare, descompunere
Uretan	Bentonite, acid nitric, nitriți, substanțe alcaline, formaldehidă, acid acetic	Descompunere
Urotropină	Alcali, cloralhidrat, betanaftol, mentol, salol, rezorcină, acid salicilic	Precipitare, descompunere
Ulei de pește	Acid tanic, argint	Precipitare, descompunere
Vitamina A	Substanțe oxidante, oxigen, acizi	Descompunere
Vitamina B₁	Oxidanti, oxigen	Descompunere
Vitamina D₂	Substanțe alcaline, iod, oxidanți, radiații	Descompunere
	Substanțe alcaline, iod, substanțe oxidante, acizi,	Descompunere

Vitamina K₁ și K₃	apă Alcali, substanțe reducătoare (warfarină, heparină)	Descompunere, inactivare, incompatibilități farmacodinamice Incompatibilități farmacodinamice, inactivare Descompunere
Warfarină	Vitaminele K ₁ și K ₃	
Xilină	Metale grele	

3.1.2.6. Incompatibilitățile din soluțiile parenterale

Medicamentele din soluțiile injectabile administrate în aceeași seringă sau flacon de perfuzie pot prezenta incompatibilități de natură:

- fizică,
- chimică și
- farmacodinamică.

În aceste cazuri, efectul este negativ, cel mai adesea înregistrându-se:

- inactivări,
- antagonizarea efectului sau
- reacții adverse (datorită combinațiilor toxice).

Aceste interacțiuni pot fi sesizate ușor sau nu se observă imediat. Alteori acestea apar numai după injectare, la temperatura organismului. Interacțiunile apar de obicei între substanțele acide cu cele bazice. Schimbarea pH-ului soluțiilor poate modifica stabilitatea și activitatea componentelor. Medicamentele care au pH acid (ex: vitamina C) nu se pot asocia în soluții alcaline (ex: ampicilina).

Soluțiile alcaline nu se vor asocia cu alcaloizi (deoarece produc precipitări). Componentele soluțiilor pot fixa diferite medicamente asociate (ex: hidrolizatele proteice fixează barbituricele, digitalicele etc.).

Alteori, substanțele ajutătoare, stabilizatorul sau substanțele tampon pot face imposibilă asocierea unei soluții medicamentoase cu alte medicamente.

Nu se pot utiliza ca diluanți:

- plasma,
- hidrolizatele proteice,
- substanțele macromoleculare,
- soluțiile de electroliți,
- soluția de bicarbonat de sodiu.

La combinarea medicamentelor se va lua în considerare și efectul local asupra venelor și țesuturilor vasculare, în cazul injecțiilor intravenoase recomandându-se ca regulă generală eliminarea asocierilor.

În tabelele 3.6 și 3.7 sunt redată principalele incompatibilități ale unor medicamente cu solvenții destinați căii intravenoase precum și a unor medicamente destinate uzului parenteral.

Tabelul 3.6.

Incompatibilitățile unor medicamente cu solvenții destinați căii intravenoase
 (după W. Cooke, 1993)

Medicamentul	Solvenți incompatibili	Solvenți compatibili
Ampicilină	Soluții de dextroză	Saline normale (după 24 de ore scade 90% din activitate), lactat de sodiu

Adrenalină	Bicarbonat de sodiu și alte soluții cu Ph-ul mai mic de 5,5	(după 4 ore scade 90% din activitate) Saline normale
Benzilpenicilină sodică	Soluții de dextroză (literatură conflictuală)	Saline normale
Bicarbonat de sodiu	Soluție Ringer, compuși lacați, soluții cu conținut în calciu	Saline normale, dextroză, dextroză salină
Cloxacină sodică	Soluții de dextroză sub 5%	Saline normale, soluție Ringer, dextroză salină (la 24 h scad 90% din activitate)
Diazepam	Nu se recomandă calea i.v., insolubil în majoritatea soluțiilor	-
Gentamicină	Orice soluție în care concentrația gentamicinei depășește 1g/l	Saline normale, dextroză salină (se folosesc în 1-2 ore de la preparare)
Heparină sodică	Soluții de dextroză	Compatibile cu majoritatea soluțiilor
Sulfat de magneziu	Bicarbonat de sodiu	Saline normale, dextroză, dextroză salină
Metil prednisolon sodiu succinat	Lactat de sodiu (dacă concentrația de metilprednisolon sodiu succinat depășește 500 mg/l)	Saline normale, dextroză, dextroză salină (dacă concentrația metil-prednisolonului sodiu succinat este sub 500 mg/l)
Noradrenalină	Saline normale, bicarbonat de sodiu	Dextroză, dextroză salină
Oxitetracilină hidroclorică	Soluții cu conținut de calciu sau mg (ex. Ringer), dextroză. (literatură conflictuală)	Saline normale (a se utiliza în 6 ore de la preparare)
Oxitocină	Dextran 12%	Dextroză 5%, saline normale
Sulfadiazină	Dextroză 10%, soluții electrolitice	Saline normale, dextroză, dextroză salină
Sulfizoxazol	Soluții electrolitice	Saline normale, dextroză, dextroză salină
Vitaminele B și C	Bicarbonat de sodiu	Saline normale, dextroză, dextroză salină, compuși sodiu lactați

Tabelul 3.7.

Incompatibilitățile unor medicamente destinate uzului parenteral
 (după W.Cooke, 1993)

Medicamentul	Incompatibil cu
Acetilpromazină maleat	Fenilbutazonă sodică
Acid ascorbic	Nu se asociază cu alte medicamente
Acid etacridinic	Nu se amestecă cu alte medicamente
Albumine	Nu se asociază cu alte medicamente
Amiofilină	ACTH, clorură de calciu, penicilină G, eritromicină, noradrenalină, izoprenalină. Nu se amestecă în seringă cu nici un alt medicament.
Amfotericina B	Cloruri și gluconăți, carbemicilina, clortetraciclina, gentamicina, kanamicina, nitrofurantoina, oxitetraciclina, penicilina G potasică, polimixina B.
Amileridina hidroclorică	Amiofilina, clorura de amoniu, amobarbital, heparina, meticilina, novobiocina, pentobarbital, fenobarbital, bicarbonat de sodiu, tiopental
Amobarbital sodic	Cefalotină, codeină fosfat, hidroclorizon hemisuccinat, insulina, methadona, morfina sulfat, penicilina G potasică, procaina, streptomycină, tetraciclina, vancomicina
Ampicilină sodică și alte peniciline semisintetice	Multe incompatibilități, a nu se amesteca cu alte medicamente
Arginina glutamat	Tiopentalul de sodiu
Atropina sulfat	Barbiturice, bicarbonat de sodiu, diazepam, noradrenalină, metaraminol
Barbiturice	Multe incompatibilități, a nu se amesteca cu alte medicamente
Bicarbonat de sodiu	Săruri de calciu, atropină, adrenalină, izoprenalină, noradrenalină
Carbemicilina	Bicarbonat de sodiu, alte antibiotice, amiofilină, noradrenalină, polivitamine
Cefalotină	Tetraciclina, săruri de calciu, amiofilină, heparină, glucocorticoizi

Cefazolină	Amiofilină, polivitamine, acid ascorbic, noradrenalină, alte antibiotice
Ciancobalamina (B ₁₂)	Soluții alcaline, acide, reducătoare, vitaminele C, B ₁ , B ₆ , PP
Ciclofosfamida	Nu se amestecă cu alte medicamente
Clindamicina	Amiofilină
Clorură de amoniu	Clortetraciclina, codeina fosfat, sulfadiazina, sulfisoxazol, warfarina, metadona
Clorură (gluconat) de calciu	Bicarbonat de sodiu, amfotericină, tetraciclone, carbonați, fosfați (fosfat de potasiu), cefalotina, clortetraciclina, acid folic, nitrofurantoina, oxitetraciclina, streptomicina sulfat, sulfat de magneziu, prometazină hidroclorică, tetraciclone
Cloramfenicol	Tetraciclone
Clorfeniramină maleat	Clorură de calciu, pentobarbital, amiofilină
Clorpromazina	Amiofilina, amfotericina, benzilpenicilina, cefalotina, cloxacilina, ciancobalamina, dexametazona, heparina, kanamicina, meticilina, penicilina G potasică, paraldehida, pentobarbital, bicarbonat de sodiu, tiopental, vitaminele B
Colistină	Alte antibiotice
Cloramfenicol sodiu succinat	Eritromicina, hidrocortizon sodiu succinat, heparină sodică, gentamicină, peniciline, tetraciclone, clorpromazină hidroclorică, vitamina B și C
Clorură de potasiu	Adrenalină, amfotericină B, sulfadiazină sodică
Codeină fosfat	Amiofilină, clorură de amoniu, amobarbital, heparină, meticilină, nitrofurantoină, novobiocină, pentobarbital, bicarbonat de sodiu, tiopental, sulfadiazină
Corticotropina (ACTH) Deslanosida	Amiofilină, bicarbonat de sodiu, noradrenalină, adrenalină, novobiocină
Dexametazona fosfat	Nu se amestecă cu alte medicamente
Dextran	Clorpromazina, vancomicina, fenitoina, proteinele hidrolizate, ampicilina, clortetraciclina
Diazepam	Soluțiile macromoleculare nu se pot utiliza ca vehicule cu alte substanțe, nu se diluează
Digoxină, Digitoxin	Multe incompatibilități, a nu se amesteca în seringă cu alte substanțe, nu se diluează
Dopamină	Nu se amestecă cu alte medicamente
Doxicilină	Bicarbonat de sodiu, nu se amestecă cu alte medicamente
Droperidol, Fentazol	Aminofilină, heparină, hidrocortizon hemisuccinat, izoprenalină, lidocaină
Efedrină sulfat	Barbiturice
Epinefrină hidroclorică	Hidrocortizon hemisuccinat, pentobarbital, fenobarbital, tiopental, soluții alcaline, ACTH, iodură de sodiu
Eritromicin lactobionat	Acid ascorbic, hialuronidaza, novobiocină, piperazină, warfarina
Estrogeni conjugați	Cefalotină, cloramfenicoli, heparină, novobiocină, pentobarbital, streptomicină, tetraciclone, aminofilină, vitaminele B, acid ascorbic
Fenilbutazonă sodică	Acid ascorbic
Fenilefrină	Acetilpromazină hidroclorică, clorpromazină hidroclorică
Fenitoina	Nu se amestecă cu alte medicamente
Fenobarbital sodic	Nu se amestecă cu alte medicamente
Fibrinogen	Soluții acide, amiofilină, cefalotină, clorpromazină, codeină, efedrină, eritromicină, hidrocortizon, insulină, kanamicină, morfină sulfat, tetraciclone, papaverină, peniciline, procaină, promazină, bicarbonat de sodiu, streptomicină, vancomicină
Fier injectabil	Promazină, tiopental
Fitomenadion	Acid ascorbic
Fluorouracil	Nu se amestecă cu alte medicamente
Furosemid (pH 8,8-9,3)	Nu se amestecă cu alte medicamente
Gentamicină	Nu se amestecă cu alte medicamente
Gentamicina sulfat	Carbemicilina (și alte peniciline), heparina sodiu, sulfamide, cloramfenicol sodiu succinat, cefalosporine
Glucoza (pH acid)	Soluții alcaline, ampicilina, penicilina, novobiocina, kanamicina, streptomicina, warfarina
Heparina sodică	Aminoglicozide, benzilpenicilină sodică, cefalotină, gentamicină, hidrocortizon sodiu succinat, kanamicina, eritromicină lactobionat, streptomicină, petidina hidroclorică, barbiturice, opioide, atropină sulfat, prometazină hidroclorică, clorpromazină hidroclorică, tiolozină, soluții acide
Hidralazina hidroclorică	Amiofilina, săruri de calciu, hidrocortizon succinat, fenobarbital, sulfadiazina
Hidrocortizon	Meticilină, kanamicină, nafcilină, tetraciclone, insulină, opioide,

hemisuccinat	barbiturice, vitaminele B, vancomicina, novobiocina
Hidrocortizon sodiu succinat	Cloramfenicol sodiu succinat, heparina sodică, aminoglicozide, noradrenalină, tetraciline, barbiturice, prometazină hidroclorică, clorpromazină hidroclorică, tilozină
Hidrolizat proteic Hidromorfona	Se injectează singur Vezi morfina
Insulina	Aminofilină, fenitoină, nitrofurantoină, heparină, sulfadiazină, barbiturice, se injectează singură
Iodură de sodiu	Codeină, levarterenol, meperidină, morfină sulfat, procaină
Izoprenalină	Aminofilină, barbituricele, sărurile de calciu, soluții saline normale
Kanamicina	Barbiturice, alte antibiotice, dextroză, heparină, nitrofurantoin, sulfadiazina
Ketamina hidroclorică	Barbiturice
Lanatozid G	Soluții acide, hiroxizi alcalini
Levalorphan tartrat	Meticiclina, proclorpromazina, sulfisoxazo, trifluoperazina
Levolorphanol bitartrat	Aminofilina, clorura de amoniu, heparina, clortiazida, meticilina, nitrofurantoina, novobiocina, bicarbonat de sodiu, iodura de sodiu, sulfadiazina, tiopental
Levomepromazin	Se poate dilua cu soluții izotonice de clorură de sodiu
Lidocaina	Bicarbonat de sodiu, soluții alcaline, sărurile metalelor grele
Lincomicina	Peniciline, alte antibiotice
Magneziu (soluții)	Fenobarbital, bromură de calciu, procaina, adrenalina, noradrenalina, cardiotonicele, acidul ascorbic, bicarbonatul de sodiu, tetracilinele
Manitol	Soluțiile alcaline sau acide tari, sângele integral
Metaraminol	Antibiotice, aminofilină, bicarbonat de sodiu, barbiturice, opioide, acid ascorbic, vitamine B, sterioizi
Metenamina	Soluții alcaline
Menadiona sodiu (bisulfid)	Promazina, difenil-hidantoina
Meperidina hidroclorică	Aminofilina, amobarbital, heparină, meticilină, nitrofurantoina, pentobarbital, bicarbonat de sodiu, iodură de sodiu, sulfadiazină, tiopental, epinefrină
Meticilină	Aminofilină, bicarbonatul de sodiu, adrenalina, alte antibiotice, noradrenalină, metaraminol, vitaminele B
Metildopa	Nu se amestecă cu alte medicamente
Metilprednisolon sodiu succinat	Gluconat de calciu, penicilina G, tetracilinele, pentidina hidroclorică, tiopentalul sodiu, sulfamide, vitaminele B și C
Matotrexat	Nu se amestecă cu alte medicamente
Moldamin	Vezi penicilina, se dizolvă în apă distilată
Morfina sulfat	Aminofilina, amobarbital, heparină, meticilină, novobiocina, pentobarbital, bicarbonat de sodiu, sulfadiazină, tiopental
Nafcilină	Aminofilina, bicarbonat de sodiu, metaraminol, acid ascorbic, vitamine B
Neostigmina	Acetilcolina
Nicotinamida	Soluțiile alcaline, sulfamide, vitamina B ₂
Nitrofurantionă	Amfotericina B, clorura de amoniu, clorura de calciu, codeina fosfat, crezol, insulină, kanamicină, meperidină, metadonă, morfină, fenolul, polimixina B, procaina, propil-paraben, streptomycină, tetracaină, tetracilină, vancomicină, vitaminele B
Noradrenalină bitartrat	Aminofilina, bicarbonat de sodiu, iodura de sodiu, clorura de sodiu, Ringer lactat, barbiturice, aminoglicozide, sulfamide
Novobiocina sodică	Aminoacizi, electroliți, gluconat de calciu, cloramfenicol, codeina fosfat, dextroză, eritromicină, heparină, hidrocortizon hemisuccinat, insulina, procaina, streptomycină, tetraciclina, vancomicina
Oleandomicina	Riboflavina
Oxacilina	Adenalina, noradrenalina, aminofilină, alte antibiotice, metaraminol, bicarbonat de sodiu, warfarină
Oxitetraciclina	Ioni anorganici, aminofilina, amfotericina, carbecilina, cefalotina, cloramfenicoli, cloxacilina, heparina, hidrocortizon, dextran, meticilina, penicilina G potasică, pentobarbital
Oxitocina	Acid ascorbic, aminofilină, bicarbonat de sodiu, fibrinolizin
Papaverină	Soluții alcaline, fenobarbital, bromură de sodiu
Paraldehida	Clorpromazina
P.A.S.	Soluții acide
Penicilina G potasică și sodică	Aminofilină, acid ascorbic, bicarbonat de sodiu, soluție Ringer lactat, heparină, vitaminele B, lincomicina, promazina, tetracilinele
Pentobarbital sodic	Cefalotina, clorpromazina, codeina, efedrină, eritromicină, hidrocortizon,

Piridoxina (vitamina B₆)	insulină, levarterenol, morfină sulfat, oxitetraciclină, promazină, prometazină, bicarbonat de sodiu, streptomycină succinil-colina, Vancomicina, tetraciline
Prednisolon sodiu fosfat	Vitamina B ₁₂ , extracte de ficat
Procaina hidroclorică	Gluconat de calciu, prometazina hidroclorică
Procainamida	Soluții alcaline, aminofilina, barbiturice, cloramfenicoli, sulfat de magneziu, iodură de sodiu, bicarbonat de sodiu, hidrocortizon, tiopental.
Promazina hidroclorică	Nu se amestecă cu alte medicamente
Prometazina hidroclorică	Aminofilina, cloramfenicoli, clortiazidă, clortetraciclină, heparină, fibrinolizina, hidrocortizon hemisuccinat, menadiona, peniciline, barbiturice, bicarbonat de sodiu, tiopental, vitaminele B și C, warfarina
Protamina sulfat	Aminofilină, gluconat de calciu, cloramfenicoli, codeină, heparină, hidrocortizon, meticilină, prednisolon, nitrofurantoin, penicilinele, tiopental, vitaminele B și C. A nu se amesteca cu alte medicamente
Riboflavina (B₂) (pH acid)	Heparina
Sânge integral perfuzii (pH=6,0-6,8)	Soluții alcaline, streptomycină, oleandomicina, tetracilinele, bromura de calciu
Scobutil	A nu se amesteca cu medicamente
Soluții electrolitice (Ca, Mg, fosfați)	Soluții alcaline și incompatibilitățile goucozei
Streptomycină sulfat	Nu se injectează ca solvenți sau vehicule pentru injecții sau perfuzii intravenoase
Stricnină sulfurică	Gluconat de calciu, bicarbonat de sodiu, heparină sodică, sulfamide, tilozină
Succinilcolina	Soluții alcaline, bromuri, ioduri, adrenalina, tiamină, ACTH
Sulfadiazina	Soluții alcaline, pentobarbital, tiopental
Sulfamide	Clorpromazina, codeina fosfat, gentamicina sulfat, kanamicina sulfat, lincomicina, insulina, morfina sulfat, oxitetraciclina, streptomycină sulfat, vancomicina, tetraciclina
Sulfat de magneziu	Multe incompatibilități, a nu se amesteca cu alte medicamente
Sulfisoazol	Aminofilină, bicarbonat de sodiu, iodură de sodiu
Tiamina (B₁) pH acid	Soluții acide, clorură de amoniu, codeină fosfat, insulină, kanamicina sulfat, morfina sulfat, procaină, streptomycină sulfat, tetraciclină, tiopental sodic, vancomicină, vitaminele B și C, prometazina, promazina, clorpromazina, metadona, meperidina, levalorphan
Tetraciline	Soluții alcaline, soluții de alcaloizi, dextransi și soluții glucozate, iodură de sodiu, etanol, fenobarbital, stricnină, penicilină, streptomycină, vitamina B ₁₂
Tilozină	La prepararea cu concentrații mari de săruri de calciu și sodiu, peniciline, cefalosporine, heparina sodică, barbiturice, cloramfeniol sodiu succinat, bicarbonat de sodiu, tilozină, aminofilină, hidrocortizon, nitrofurantoină, pentobarbital sodic, sulfatiazină sodică, sulfisoxazol, tiopental sodic, vitamine B, warfarină
Tiopental	Heparină sodică, hidrocortizon sodiu succinat, tetraciline
Tiosulfatul de sodiu	Clorpromazină, codeină fosfat, efedrină, fibrinolizina, insulină, levarterenol, levorphanol, meperidina, metadona, metamfetamina, morfina sulfat, acidul paraaminobenzoic, peicilina sodică, penicilina K, Procaina, promazina, prometazina, bicarbonat de sodiu, succinilcolina, sulfisoxazol, tetraciclina
Trimetafan	Soluțiile de alcaloizi, procaina, adrenalina, iodura de sodiu, streptomycină
Tripelenamina	Aminofilină, bicarbonat de sodiu, iodură de sodiu
Vaccinuri	Penicilina potasică
Vancomicina	Se administrează singure
Varfarina	Aminofilina, cloramfenicol, clortiazida, heparina, hidrocortizon, meticilina, nitrofurantoina, penicilina, fenobarbital, proclorperazina, bicarbonat de sodiu, sulfatiazina, sulfisoxazol, vitamine B și C
Vitamina A	Clorura de amoniu, tetraciclina, vitaminele B și C, oxitocina, promazina, glucoza
Vitamina B	Penicilinele
Vitamina PP	Aminofilina, antibiotice
Vitamina D₂	Vitamina B ₁₂
Vitamina K	Iodura de sodiu
	Soluții alcaline

3.2. Interacțiunile medicamentoase

Considerații generale

Acestea mai sunt numite și incompatibilități “de tip fiziologic” și sunt rezultatul asocierii corespunzătoare sau necorespunzătoare a substanțelor active utilizate în scop terapeutic (sau deturnate de la efectul terapeutic dorit).

În general acest tip de incompatibilități aparțin medicului veterinar care, din neatenție sau necunoaștere, le provoacă.

De aici și denumirea de **iatropatii** (*iathros = terapeut, pathos = suferință*). Incompatibilitățile farmacodinamice sunt legate de acțiunea farmacodinamică produsă de substanța medicamentoasă.

Aceste interacțiuni s-ar putea clasifica în două categorii:

- cele care apar **în afara organismului** (denumite și iatropatii de tehnică terapeutică) și
- cele care apar **în interiorul organismului**

Acest tip de interacțiuni se pot împărți în două:

- schimbări în parametrii farmacocinetici a unui medicament, determinați de prezența altui produs medicamentos;
- alterări ale farmacodinamiei unui medicament, datorită prezenței altui produs medicamentos.

Uneori, prin simpla amestecare a două substanțe în seringă (sau ulterior administrării pe cale venoasă) se poate ajunge la precipitarea medicamentelor sau la formarea de noi compuși inactivi sau toxici.

În terapeutila veterinară este destul de obișnuit de-a se administra animalului mai multe medicamente care se administrează fie separat, fie simultan. De obicei media de medicamente administrate este de 2-3, în unele situații, un preparat asociind mai multe substanțe active într-o condiționare unică. În anumite situații administrările atrag după sine riscul terapeutic manifestat, prin reacțiile adverse. De asemenea asocierile din preparatele farmaceutice sunt în proporții fixe care nu permit întotdeauna ajustarea dozei.

Numărul de asemenea formulări fiind tot mai utilizat în medicina veterinară, asocierile terapeutice capătă noi valențe, constatându-se pe lângă interacțiunile dorite și așteptate și unele nedorite, nocive pentru animale.

Interacțiunile se pot clasifica în:

- cele care pot apare înainte de absorbție, ca urmare a unor fenomene
 - **fizico-chimice;**
 - **farmacocinetice;**
 - **farmacodinamice.**

Interacțiunile medicamentoase sunt modificări ale naturii și intensității răspunsului terapeutic al unui medicament față de un alt medicament administrat la un moment dat sau concomitent, la un animal.

Rezultanta interacțiunii va fi, fie o creștere, fie o diminuare a substanței active sau metabolitului specific la locul acțiunii biologice și atunci vor fi denumite interacțiuni farmacocinetice sau instalate prin alte mecanisme și atunci se vor denumi interacțiuni farmacodinamice.

Interacțiunile farmacocinetice care determină modificarea disponibilității la locul de acțiune sunt în general antrenate de scăderea ratei absorbției sau de creșterea ratei

metabolismului sau excreției. Creșterea biodisponibilității în biofază poate fi determinată de interacțiuni farmacocinetice ca: modificarea ratei de cuplare la proteine, blocarea metabolismului sau a excreției renale ^(Leucuța, 1976).

3.2.1. Interacțiunile farmacocinetice

Farmacocinetica unui medicament poate fi modificată la toate nivelurile: absorbție, distribuție, metabolizare, excreție, acestea cu implicații importante legate de eficacitatea terapeutică (prin influențarea disponibilului de substanță la locul de acțiune).

3.2.1.1 Interacțiuni asupra absorbției substanțelor medicamentoase

Modificările proceselor de absorbție a medicamentelor de către alt medicament sau substanța activă poate fi urmarea: inactivării, formării de complexe neabsorbabile în intestin, interferării proceselor enzimatică din tubul digestiv și din ficat.

Acestea pot avea implicații asupra: cantității absorbite și/sau asupra vitezei de absorbție.

a) Cantitatea absorbită este reprezentată de secvența absorbită (**S_a**) dintr-o doză totală (**D**) și dă indicații asupra modificărilor survenite asupra biodisponibilității.

Creșterea sau scăderea acesteia va induce mărirea sau micșorarea ariei de sub curba “concentrație plasmatică - timp”:

$$AC_p = \frac{D \times S_a}{Cl}$$

În cazul administrărilor multiple doze la intervale de timp (**T**) se va modifica și concentrația în platou (sau “concentrația constantă”):

$$C_c = \frac{AC_p}{T} = \frac{D \times S_a}{Cl \times T}$$

Creșterea cantităților absorbite vor determina mărirea efectului dar, implicit, și a riscului terapeutic (ex: reacții toxice), cu importanță mai ales pentru medicamentele cu indice terapeutic mic. De aceea scăderea cantităților absorbite va duce la anularea eficacității terapeutice. De exemplu, ketoconazolul nu va fi absorbit la fel de bine dacă aciditatea gastrică este mărită și din acest considerent nu va putea fi administrat împreună cu medicația antacidă, omeprazol și blocanții H₂.

b) Viteza de absorbție. Modificarea acestui parametru nu influențează AC_p (nici în cazul dozelor unice, nici repetate), fiind modificate însă: timpul de realizare al concentrației maxime și valoarea acesteia, situație care va antrena modificarea a timpului de instalare a efectului (și a gradului său de intensitate).

Scăderea vitezei absorbției poate avea importanță clinică (datorită întârzierii efectului), atunci când se așteaptă efect rapid (ex: terapia cu analgezice), reducerea fluctuațiilor putând fi dezavantajoasă în uzul de antibiotice (care presupun niveluri înalte ale concentrației plasmatică).

Interacțiunile farmacocinetice din faza de absorbție se realizează, deci, în principal, prin modificarea valorilor absorbției și, ca urmare, prin cantitatea de substanță activă care ajunge la locul acțiunii.

Mecanismele prin care aceste procese devin viabile sunt:

- *deplasarea medicamentelor de pe situsurile de cuplare cu proteinele plasmatică;*

- *inducția sau inhibiția enzimatică (modificarea biotransformării).*

Rezultatul va fi modificarea timpului de înjumătățire al medicamentului ($t_{1/2}$). Absorbția la nivel digestiv a unui medicament poate fi accelerată prin intervenția unui al doilea medicament (ex: fenacetina, paracetamolul, vitamina B₁₂ vor fi mult mai rapid absorbite în prezența sorbitolului, epinefrina administrată i.m. concomitent cu un anestezic local va prelungi absorbția acestuia prin efectul vasoconstrictor local).

Cele mai multe interacțiuni în absorbție sunt modificări ale uneia din fazele implicate și asupra mecanismelor obișnuite ale absorbției.

Influența pH-ului în absorbția medicamentelor

Sucurile digestive și intestinale pot influența absorbția într-o manieră imprevizibilă prin pH (care favorizează ionizarea medicamentelor, cel acid pentru medicamentele bazice și cel alcalin pentru cele acide).

În cazul unei secreții normale a mucoasei gastrice, la aceasta se vor absorbi moleculele cu caracter acid, deoarece acestea nu disociază în mediul gastric (adică acid).

Prin membrane moleculele trec cu atât mai facil, cu cât gradul de disociere este mai mic (forma nedisociată este mai solubilă în lipidele membranelor).

În antiteză, medicamentele ionizate (datorită polarității moleculelor lor, cu caracter hidrofil) vor trece mai greu prin aceste membrane.

În acest context, asocierile dintre medicamente acide și substanțele neutralizante sau inhibitoare ale secreției gastrice vor antrena diminuarea absorbției gastrice a medicamentelor (datorită ionizării lor).

Creșterea pH-ului mediului gastric prin administrarea neutralizantelor va face ca medicamentele cu caracter bazic să treacă în forma nedisociată, absorbabilă (ex: interacțiunea bicarbonatului de sodiu cu tetraciclina va determina, datorită creșterii pH-ului, scăderea absorbției pentru tetraciclina; interacțiunea bicarbonaților cu aspirina va determina întârzierea absorbției pentru cea din urmă).

Influența tubului digestiv în absorbția medicamentelor

În general, în intestin, sărurile metalelor (ex: Ca⁺², Mg⁺², Al⁺³, Fe⁺³) pot produce în prezența altor medicamente, combinații complexe greu solubile și deci, slab absorbitive (ex: tetraciclina pulberi administrate în lapte sau hrănirea tineretului concomitent cu lapte; neajunsul acesta se poate înlătura prin distanțarea administrărilor de lapte la 2-3 ore după administrarea tetraciclinelor).

Administrarea *tetraciclinelor* concomitent cu preparate pe bază de hidroxid de aluminiu (antacide, pansamente digestive) va determina scăderea netă a nivelului plasmatic al tetraciclinelor (până la 90%), datorită formării de complecși chelatați.

Administrarea anionilor cu afinitate crescută pentru moleculele acide pot influența și ei absorbția (mai ales a grăsimilor, hormonilor tiroidieni, glicozidelor cardiotonice, sărurilor de fier, warfarinei, fenilbutazonei, vitaminelor A, D, E, K etc.).

Medicamentele *anticholinergice* și unele *opiacee* întârzie evacuarea gastrică încetinind semnificativ absorbția altor medicamente administrate oral.

Datorită alterării peristaltismului, pot întârzia faza de dizolvare a unor comprimate. Sunt însă și situații când, datorită unei staționări prelungite în intestin unele medicamente se pot absorbi corect.

Metoclopramida (stimulator al evacuării gastrice), accelerează absorbția paracetamolului dar va diminua concentrația gastrică a digoxinei.

Neostigmina (anticolinesterazic) poate modifica rata absorbției la multe medicamente cu care se asociază, tot datorită stimulării peristaltismului intestinal.

Barbituricele (în special fenobarbitalul) diminuează efectul antimicotic al griseofulvinei (prin reducerea absorbției intestinale, probabil datorită stimulării secreției bilei, care va mări rata peristaltismului și deci, va scurta perioada de contact a griseofulvinei cu segmentul cu absorbabilitate maximă).

Purgativele saline scad gradul de absorbție prin diluarea conținutului intestinal și accelerarea tranzitului.

Flora digestivă poate modifica activitatea la numeroase substanțe active, datorită transformărilor biochimice la care le supun.

Antibioticele pot acționa direct asupra florei intestinale și astfel indirect, să modifice concentrația plasmatică a altor medicamente (ex: creșterea efectului anticoagulantelor prin distrugerea florei producătoare de vitamina K la administrările concomitente de cloramfenicol, neomicină, sulfamide orale și derivații de penicilină).

Administrările concomitente de antibiotice cu spectru larg pot produce în unele cazuri enterite (și astfel, datorită absorbției reduse, pot scădea efectul anticoagulantelor)^(Griff și D'Arcy 1979).

Enzimele pot fi inhibitate și ele de medicamente. Astfel absorbția acidului folic are loc în prezența glutamaților (de origine alimentară) rezultați din hidrolize.

Difenilhidantoina sau *nitrofurantoina* pot împiedica această hidroliză, rezultatul fiind scăderea ratei absorbției acidului folic.

Asocierile cu medicamente adsorbante (ex: cărbunele medicinal, caolinul, bentonita, pulberea de lemn dulce etc.) sau mucilaginoase pot determina interacțiuni de natură fizico-chimică, care vor întârzia mult absorbția datorită reținerii principiilor activi pe moleculele acestora și cedării lor treptate (caolinul reduce absorbția lincomicinei); substanțele antacide cu cationi polivalenți reduc absorbția tetraciclinelor, tensioactivele pot crește toxicitatea unor medicamente greu solubile, prin solubilizare. În cazul administrărilor parenterale sunt posibile interacțiuni de obicei utile terapiei.

Medicamentele cu administrare *subcutanată* vor fi absorbite mai rapid prin asocierea cu medicamentele vasodilatatoare sau prin adăugarea substanțelor care cresc permeabilitatea țesutului conjunctiv (ex: hialuronidaza).

Întârzierea ratei absorbției la medicamentele care se administrează subcutanat sau intramuscular se realizează prin asocierea cu substanțe macromoleculare greu absorbabile (ex: polivinilpirolidona) sau cu unele vasoconstrictoare (ex: adrenalina, procaina).

Interacțiunile medicamentoase pot duce la scăderea permeabilității țesutului conjunctiv (ex: estrogenii pot conduce la creșterea conținutului de acid hialuronic din substanța fundamentală și, astfel, vor micșora viteza de absorbție a unor medicamente asociate).

Interacțiunile medicament - furaj

În cadrul acestui subcapitol este oportună și prezentarea unor aspecte specifice. Numeroase medicamente pot fi administrate în hrană la animale, dar adesea eficacitatea acestora poate fi compromisă datorită interacțiunilor care se pot ivi.

Așa cum s-a văzut pH-ul gastric poate varia mult în funcție de specie sau chiar în cadrul speciei, datorită relației strânse la stimulii alimentari și astfel medicamentele care solubilizează bazându-se pe mediul acid va fi diferit semnificativ dacă medicamentele sunt administrate *ante cibum* sau *post-prandial*.

Exemplu:

- *griseofulvina* are o hidrosolubilitate scăzută, absorbția acesteia putând fi amplificată prin înglobarea într-o hrană abundentă în grăsimi,

- *fluoroquinolonele* administrate în hrană vor fi absorbite în timp mult mai îndelungat deși efectul global este același și de aceea în acest caz administrarea în hrană în acest caz nu este obligatorie,

- medicamentele care solicită un mediu acid pentru absorbția ca de exemplu, *rifampicina* vor fi administrate după dietă pe stomacul gol,

- alte antibiotice care se pot introduce în hrană la animale sunt cel mai adesea: *lincomicina*, *eritromicina* și *oxitettraciclina*. În acest context, *tetraciclinele*, care cuplează foarte ușor la ionii de calciu, va determina scăderea absorbției la asocierea cu furajele sau laptele.

- furajele pot împiedica rata absorbției orale a *non-steroidicelor* (NSAID) sau contribuie la dezvoltarea altor interacțiuni pentru alte medicamente (de exemplu *fenilbutazona* poate interacționa cu fânul din intestinul ecvidelor acesta întârziindu-i rata absorbției și deci biodisponibilitatea acestuia).

- uneori același medicament poate avea *biodisponibilitate diferită* în funcție de condiționarea sa. De exemplu, *Diflucanul* (un antifungic pe bază de fluconazol), este absorbit la maximum de către stomacul plin când este administrat sub formă de tablete în timp ce pe stomacul gol, același medicament va fi absorbit la maxim sub forma sa lichidă.

3.2.1.2. Interacțiuni medicamentoase în faza de cuplare

Dacă un medicament este legat într-o proporție mare de proteine în plasmă, atunci deplasarea sa de către o substanță medicamentoasă asociată, capabilă să o deplaseze competitiv, va duce la creșterea relativ mare a concentrației libere a primei substanțe medicamentoase în plasmă. Urmarea acestei interacțiuni va fi potențarea efectului, datorită faptului că, fracțiunea liberă nelegată de proteine este aceea care are acțiune farmacocinetică (deoarece are acces la farmacoreceptori).

Fenomenul opus se poate obține prin oprirea administrării medicamentului care l-a deplasat pe primul.

Substanța medicamentoasă care este deplasată trebuie să fie legată obligatoriu în proporție mare de proteinele plasmatică. O deplasare cu 5% a unei substanțe medicamentoase legate doar 20% la proteine va duce la o modificare a concentrației libere de la 80% la 5% (deci un efect neglijabil)^(Pery, 1984).

Pe de altă parte, modificarea cu 1%, în cazul unei substanțe medicamentoase legată 90% la proteinele plasmatică (ex: warfarina) va conduce la o concentrație liberă de la 1% la 2% (deci o dublare a ei)^(Kay, 1989).

Aceste modificări sunt importante numai în cazul existenței în plasmă a unor cantități mari de medicament pentru că, dacă majoritatea cantității medicamentului se găsește în țesuturi, chiar și deplasarea totală de pe proteinele plasmatică va avea un efect redus. Din acest motiv doar medicamentele care posedă un volum aparent de distribuție scăzut (**Vd**) vor fi afectate (ex: warfarina, hipoglicemiantele, fenitoina).

Dintre cele mai întâlnite substanțe medicamentoase care pot deplasa alte substanțe medicamentoase de pe proteinele plasmatică enumerăm: *sulfamidele*, *salicilații*, *cloralhidratul* (metabolitul său: *acidul tricloracetic*), *fenilbutazona*, *oxifenilbutazona* etc.

Antiinflamatoriile non-steroidiene (NSAID) sunt în competiție pentru locurile de cuplare și vor înlocui sulfamidele de pe locurile lor de cuplare.

Atropina și *d-tubocurarina*, de exemplu, deplasează prin competiție la nivelul receptorilor colinergici mediatorul chimic de la nivelul terminațiunii postganglionare parasimpatice și de la nivelul plăcii motorii.

Guanetidina deplasează prin competiție noradrenalina, la nivelul terminațiunilor adrenergice.

Nalorfinele prezintă antagonism competitiv cu morfina la nivelul receptorilor celulari. Acidul folic este competiționat de către metotrexat.

Fenilbutazona deplasează warfarina de pe proteine dar, în același timp, inhibă și metabolizarea unui izomer (S) activ al warfarinei, ceea ce va determina hipotrombinemie și risc hemoragic.

Fenilbutazona și *sulfafenazolul* deplasează tolbutamida de pe proteinele plasmaticе, inhibând metabolizarea sa (ceea ce indică hipoglicemie).

Acidul valproic scade nivelurile plasmaticе ale fenitoinеi prin deplasarea sa de pe proteine și accelerarea metabolismului fracțiunii libere.

Deci, pentru ca medicamentele să fie implicate în interacțiuni de deplasare de pe proteine (în așa fel încât deplasarea să fie semnificativă din punct de vedere clinic) acestea trebuie să posede, pe lângă gradul mare de legare de proteine, volumul aparent de distribuție (Vd) redus și indicele terapeutic scăzut (Lindup 1981).

Afinitatea pentru proteinele plasmaticе poate fi modificată prin legarea altui medicament.

Aspirina, în afara faptului că se leagă reversibil de albumina serică, o și acetilează. Albumina acetilată va prezenta o mare afinitate pentru fenilbutazonă (și o afinitate ceva mai mică fenfenamic). În acest fel este posibil ca efectul unei asemenea interacțiuni să se manifeste mult timp după ce o substanță care a produs-o (în cazul de față, aspirina) s-a eliminat.

Fixarea reversibilă constituie o condiție a acțiunii medicamentului, legarea ireversibilă determinând în special acțiuni toxice.

Există și posibilitatea ca medicamentele să se fixeze și pe alte molecule (“*situsuri silențioase*”), în acest caz legarea fie că nu determină efect farmacodinamic, fie că se produce un efect deosebit de cel farmacodinamic, putând să apară efecte secundare favorabile sau nefavorabile (reacții adverse).

Fixarea medicamentului pe locuri de fixare “silențioase” și “locuri de pierdere”, altele decât receptorii farmacologici nu este urmată de efect, deoarece substanța nu ajunge în concentrație eficientă la receptorii specifici. Dacă însă se va asocia o altă substanță cu afinitate mai mare față de “locurile de pierdere”, aceasta va “deplasa” primul medicament. Substanța astfel dislocată va acționa asupra receptorilor specifici (Safra, 1984).

Interacțiunile la nivelul receptorilor farmacologici depind de natura substanțelor și a receptorului considerat.

Acțiunile acetilcolinei de tip muscarinic (M-colinergice) sau de tip nicotinic (N-colinergice) pot fi antagonizate prin antagoniștii corespunzători.

Efectele asupra receptorului de tip muscarinic (M) pot fi blocate de substanțe M-colinolitice: alcaloizii din solanacee ca atropina și scopolamina sau sintetice.

După administrarea atropinei pot apărea efecte secundare ca: tulburări de vedere (midriază, fotofobie, paralizia acomodării), creșterea presiunii intraoculare, inhibarea peristaltismului intestinal, atonie vezicală, creșterea tonusului sfincterului vezical, tahicardie, stimularea SNC).

Blocarea *receptorilor M-colinergici* cu apariția unor efecte secundare similare pot determina de asemenea neurolepticele fenotiazinice, unele antihistaminice și colinoliticele. Efectele atropinei pot fi antagonizate prin anticolinesterazice (parasimpatomimetice indirecte) care determină acumularea acetilcolinei. În cazul fenomenelor centrale determinate de atropină, acestea pot fi antagonizate de fizostigmină, care poate penetra în SNC. În aceste cazuri, utilizarea fenotiazinelor este contraindicată deoarece potențează efectele M-colinolitice.

Curarizantele *antidepolarizante* se fixează pe receptorii N-colinergici și împiedică interacțiunea acestora cu acetilcolina. În urma acestui blocaj competitiv se produce paralizia musculaturii scheletice și apnee. Astfel acționează de exemplu *tubocurarina*.

Unele *antibiotice aminoglicozidice* (ex: streptomicina, neomicina, kanamicina, gentamicina) pot produce de asemenea unele fenomene în caz de supradozare.

Curarizantele depolarizante (ex: decametoniu, succinilcolina) acționează similar cu acetilcolina, depolarizând receptorii din placa terminală.

Efectul *curarizantelor antidepolarizante* este antagonizat noncompetitiv de către anticolinesterazicele reversibile (ex: piridostigmină, neostigmină). În cursul decurarizării, după aceste medicamente, pot apărea reacții colinergice (care pot fi prevenite prin administrare de atropină).

Anticolinesterazicele nu antagonizează ci potențează acțiunea curarizantelor depolarizante, acetilcolina acumulată acționând sinergic cu acest tip de curarizante.

Între unele narcotice volatile (ex: fluorexen, halotan, metoxifluran, etc.) și d-tubocurarină există un sinergism de acțiune, care permite reducerea dozei blocante de curarizant. În intoxicațiile cu anticolinesterazice ireversibile (ex: compușii organofosforici) atropinizarea în doze mari antagonizează efectele de tip M ale acetilcolinei.

Tratamentul trebuie completat rapid prin administrarea reactivatorilor de colinesterază (ex: pralidoximă) care intră în competiție cu toxicul, pe care îl fixează și îl îndepărtează de pe enzimă.

Cel mai eficient sunt antagonizate efectele toxice de la nivelul musculaturii striate, apoi cele muscarinice.

Reactivarea nu este posibilă dacă se produce consolidarea legăturii dintre toxic și centrul esterazic al enzimei (“îmbătrânirea enzimei”) (Safta, 1984).

Receptorii *adrenergici* pot fi stimulați prin agoniști sau blocați prin antagoniști adecvați.

Blocarea receptorilor *histaminergici* de tip H_1 inhibă sau reduce bronhoconstricția, diareea, înroșirea tegumentului, hipotensiunea sau colapsul, fără a influența secreția gastrică ce are loc prin stimularea receptorilor de tip H_2 .

Din acest motiv, antihistaminicele de tip H_1 , (ex: prometazina), se pot utiliza cu scop profilactic în timpul probei de exploatare a funcției secretorii a stomacului cu histamină

3.2.1.3. Interacțiuni în faza metabolizării

Medicamentele pot influența metabolismul unor substanțe endogene (ex: bilirubină, hormoni steroizi, etc.).

Uneori diferite substanțe din mediu pot interfera metabolismul medicamentelor (ex: insecticidele sau alte substanțe înrudite utilizate în agricultură).

Experiențele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, pe animale, precum și observațiile clinice la om, au confirmat existența acestor relații complexe (Safta, 1984).

Experimental s-a demonstrat că există mai multe tipuri de acțiuni ale agenților care modifică biotransformarea medicamentelor asociate.

Astfel, unele substanțe acționează bifazic, în sens contrar, în prima etapă determină inhibiția apoi, în faza a doua, stimularea metabolismului.

Alte medicamente sau substanțe produc o inhibiție simplă sau o stimulare simplă a biotransformării medicamentului asociat.

Intensificarea biotransformării medicamentelor se realizează fie prin stimularea enzimelor care participă la metabolizare, fie prin inducerea sintezei acestora (Safta, 1984).

Enzimele “xenobiotice” care intervin în metabolizarea majorității medicamentelor sunt reprezentate mai ales de sistemul “oxigenazelor cu funcții mixte microzomale” (localizat în special în ficat).

Acest sistem, în general, nu are specificitate de substrat și poate biotransforma un număr mare de medicamente, cu structură chimică diferită.

Sub acțiunea medicamentelor există posibilitatea inducerii biosintezei proteinelor enzimatică, deci a enzimelor acestui sistem.

Inductorii enzimatici care pot fi considerați specifici sunt, după mulți autori,^{cit. Safta, 1984}

- **Narcoticele** (eter, cloroform, halotan, protoxid de azot, hidroxidionina);
- **Hipnoticele și sedativele** (barbiturice, cloralhidrat, paraldehidă);
- **Neurolepticele și tranchilizantele** (clorpromazina, meprobamatul, derivații de benzodiazepină);
- **Antidepresivele triciclice;**
- **Analgezicele euforizante** (morfină);
- **Analgezicele antiinflamatoare** (aminofenazonă, fenazonă, acidul acetilsalicilic, fenilbutazonă);
- **Anticonvulsivantele** (fenitoină, primidonă, trimetadionă, carbamazepină);
- **Antihistaminicele** (clorciclizina, meclizina, difenhidramina, feniramina);
- **Hormonii** (corticosteroidi, ACTH, tiroxina);
- **Insecticidele** (hexaclorociclohexan, DDT, clorfenotan);
- **Alte medicamente și substanțe:** etanolul, cofeina, nicetamida, tolbutamida, probenecidul, oleurile eterice (camfor, timol, borneol), nicotina, hidrocarburile ciclice aromatice (3,4-benzpiren, 3-metilcolantren, 1,2,5,6-dibenzantracen), etc. Inductorii enzimatici stimulează și sistemele oxigenazelor microzomale (NADPH-citocrom P-450 reductaza, citocromul P-450), activitatea UDP-glucuroniltransferazei, precum și a glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei.

Inductorii nespecifici pot stimula propriul lor metabolism sau metabolismul altor compuși chimici (medicamente, substanțe endogene, ca de exemplu hormoni androgeni, glucoză, etc.).

Din categoria **inductorilor nespecifici** care își pot stimula propria biotransformare (*autoinducție*), în urma administrării repetate, amintim: *fenobarbitalul, glutetimida, meprobamatul, hexobarbitalul, pentobarbitalul, carbamazepina, fenitoina, etanolul, clorpromazina, antidepresivele triciclice, fenilbutazona, aminofenazona, clorciclizina, tolbutamida, probenecidul, halotanul, rifampicina, DDT*.

În tabelul 3.8 sunt enumerate câteva medicamente care stimulează metabolismul altor medicamente sau substanțe.

Pentru ca un medicament să acționeze inductor trebuie să fie liposolubil, să fie administrat în doze adecvate, timp de mai multe zile în șir.

Efectul inductor apare după câteva zile sau săptămâni și se menține câtva timp și după încetarea administrării inductorului. În urma inducției enzimatică se produce intensificarea metabolismului, cu apariția unor metaboliți care, în general, sunt mai puțin activi sau sunt inactivi din punct de vedere farmacodinamic.

Pentru obținerea efectului terapeutic inițial va fi necesară creșterea dozei. Astfel se poate explica apariția toleranței la unele medicamente (ex: tranchilizante).

Anticonvulsivantele de tipul fenobarbitalului și a fenitoină, în urma intensificării metabolismului vitaminei D, pot determina carență vitaminică și instalarea rahitismului sau a osteomalaciei.

Acetazolamida poate grăbi apariția osteomalaciei, agravând acțiunea fenitoină și a fenobarbitalului.

Barbituricele, prednisonul, prometazina, unele antihistaminice măresc biotransformarea fenilbutazonei, determinând reducerea timpului de înjumătățire^(Safta, 1984). Efectele interacțiunii, prin stimularea biotransformării, pot apărea tardiv.

Din acest motiv, mai ales în cazul asocierii unor medicamente noi, sunt greu de prevăzut.

Tabelul 3.8.

Medicamente care stimulează biotransformarea altor medicamente sau substanțe
 (după Safta, 1984)

Inductor	Medicament(e) sau substanța(e) a(le) căror metabolism este stimulat
Fenobarbital și alte barbiturice	Derivații ac. Salicilic, fenazona, aminofenazona, fenilbutazona, barbiturice, fenitoina, clorpromazina, dismetilmipramina, anticoagulante de sinteză (indirecte), digitoxina, digoxina, testosteron, androsteron, estradiol, progesteron, anticoncepționale orale, hidrocortizon, dexametazona, tiroxina, chinina, cloramfenicol, doxicilina, griseofulvina, ciclofosfamida, bilirubina
Fenitoina	Fenazona, corticosteroidii, hormoni sexuali, tiroxina, anticoagulante indirecte, digitoxina, doxicilina, vitamina D
Fenilbutazona	Corticoizi, hormoni sexuali, aminofenazone, digitoxina, digoxina
Fenazona	Anticoagulante indirecte, hormoni steroizi
Fenotiazinele	Anticoagulante indirecte, benzipren
Haloperidol	Anticoagulante indirecte, benzipren
Meprobumat	Meprobumat, anticoagulante indirecte
Diazepam	Diazepam
Clorciclizina	Hormoni steroizi
Prometazina	Fenilbutazona
Prednison	Fenilbutazona, ciclofosfamida
Tolbutamida	Fenilbutazona
Spirolactona	Fenazona, anticoagulante indirecte, hexobarbital, cortisol
Rifampicina	Rifampicina, fenazona, tolbutamida, hexobarbital, metadona, digitoxina, anticoagulante de sinteză, hormoni steroizi
Griseofulvina	Anticoagulante de sinteză
DDT	Corticosteroidii, hormoni sexuali, tiroxina

Inhibarea metabolizării medicamentelor poate duce la prelungirea și exagerarea efectului farmacodinamic și/sau la apariția unor efecte adverse.

Inhibiția enzimelor care intervin în biotransformarea medicamentelor poate avea diferite forme, mai ales în inhibarea activității sau sintezei lor.

Multe interacțiuni de acest tip afectează enzimele microzomale hepatice, dar există și posibilitatea interacțiunii cu alte sisteme enzimatic.

Blocarea sintezei enzimatică este mai rar întâlnită decât inducția.

Interacțiunile medicamentoase determină cel mai des inhibiție prin competiție, față de același sistem enzimatic (vezi tabelul 3.9).

Cloramfenicolul de exemplu, inhibă biotransformarea fenitoinii, fenobarbitalului, dicumarolului, ciclofosfamidei etc., determinând prelungirea timpului de înjumătățire și apariția unor reacții adverse grave.

Gravitatea fenomenelor toxice determinate de interacțiunile de acest tip depinde de indicele terapeutic al medicamentului dat de concentrația plasmatică inițială inhibiției metabolizării.

Interacțiunile medicamentelor pot interesa și alte enzime care intervin în metabolizarea medicamentelor.

Procaina poate potența paralizia musculaturii striate produse de succinilcolină, prin competiție față de pseudocolinesteraza plasmatică.

Cercetările farmacocinetice efectuate pe animale nu reușesc să pună în evidență întotdeauna efectul inhibitor al medicamentelor asupra sistemelor enzimatic care intervin în metabolizarea lor.

De asemenea, unele dintre medicamente au efecte mai reduse și nu se pot evidenția schimbările în biotransformare ca și în cazul reacțiilor evidente descrise.

Tabelul 3.9.

Interacțiuni prin inhibiția biotransformării și consecințele clinice la animale
 (după Safta, 1984)

Medicament cu metabolismul inhibat	Inhibitor	Consecințe
Fenitoina	Anticoagulante indirecte, PAS, Cicloserină, Fenilbutazona, Clorpromazina, Diazepam, Halotan, Carbamazepin, Estrogeni, Sulfafenazona	Tulburări neurologice Hiperplazie gingivală
Bishidroxicumarina	Cloramfenicol, Feniramidol, Fenilbutazona, Oxifenilbutazona, Clorpropamida, Chinidina, Etanol, Steroizi Anabolizanți	Accidente hemoragice
Tolbutamida	Cloramfenicol, Fenilbutazona, Probenecid, Salicilați, Paracetamol, Sulfafenazol, Anticoagulante indirecte	Hipoglicemie
Clorpropamida	Cloramfenicol, Dicumarol	Hipoglicemie
Hexobarbital	Ac. Aminosalicilic, Testosteron, Progesteron, Hidrocortizol	Prelungirea acțiunii
Fenobarbital	Fenitoina	Reacții adverse
Promazina	Dietilstibestrol progesteron	Prelungirea efectului
Perfenazina	Nortriptilina	Prelungirea efectului
Fenazona	Fenilbutazona, Ac. Nalidixic	Prelungirea timpului de înjumătățire
Fenilbutazona	Steroizi anabolizanți	Prelungirea efectului
Oxifenilbutazona		Reacții adverse
Etilmorfină	Estradiol	Prelungirea efectului
Ciclofosfamida	Cloramfenicol, Prednison	Diminuarea efectului Reacții adverse

3.2.1.4. Interacțiuni în faza de eliminare renală

Excreția unui medicament este legată de:

- *filtrarea glomerulară,*
- *reabsorbția tubulară și de*
- *secreția tubulară.*

Odată cu vârsta rata filtrării glomerulare scade și descrește și funcția sa tubulară, astfel că, chiar dacă funcția renală a acestor animale pare a fi neschimbată potențialele riscuri trebuie evaluate. Multe medicamente sunt excretate în urină sau au metaboliți activi care sunt secretați pe această cale și solicită doze reduse în cazul subiecților cu funcția renală afectată.

Dintre acestea sunt de amintit digoxinul, gentamicina și alte aminoglicozidice. Tetraciclina acumulează în cazul funcției renale afectate determinând starea de noze și vomă, acțiunea sa antianabolică amplificând uremia și depleția musculară.

S-a constatat că mulți farmaconi se elimină prin mai multe mecanisme:

Medicamentele *libere, nefixate* pe proteinele plasmatică, se elimină prin filtrare glomerulară. Ultrafiltrarea poate să fie sau nu, urmată de resorbție tubulară.

Formele *neionizate, liposolubile* ale medicamentelor se pot resorbi la nivelul membranei tubilor renali.

Un factor important care intervine în dirijarea resorbției îl constituie *pH-ul urinei* tubulare:

- în *urina acidă*, medicamentele acizi slabi se află sub formă neionizată liposolubilă (HX), care difuzează ușor din tubul renal spre plasmă, având un clearance scăzut;
- în *urina alcalină*, ele se află sub formă ionizată (X⁻ + H⁺) nedifuzibilă, care se elimină prin urină. În cazul medicamentelor baze slabe, situația se prezintă invers.

pH-ul urinei poate varia având valori de 4,5-8, modificările acestuia influențând considerabil resorbția tubulară și, consecutiv, excreția renală a medicamentelor. În cazul medicamentelor care sunt **acizi slabi** (pKa 3-7) (ex: anticoagulantele, acidul nalidixic, barbituricele, indometacinul, fenilbutazona, salicilații, streptomocina, sulfamidele, penicilina etc.) excreția va scădea dacă urina este acidă și va crește dacă urina devine alcalină.

Medicamentele **baze slabe** (pKa 7,5-10,5) (ex: antihistaminicele, antipirina, cofeina, nicotina, petidina, procaina, teofilina, etc.) prezintă o excreție urinară crescută în cazul urinei acide. În urina alcalină, eliminarea acestora diminuează ^(Safta, 1984). Tehnic există posibilitatea influențării pH-ului urinei, în vederea modificării eficacității și diminuării toxicității unor medicamente.

Dintre medicamentele care pot determina schimbarea pH-ului urinar amintim bicarbonatul de sodiu, care alcalinizează urina, precum și acidul ascorbic și clorura de amoniu, care produc acidifierea urinei.

Alcalinizarea urinei

Este necesară în cazul administrării sulfamidelor care acetilează (ex: sulfatazolul, sulfadiazina, etc.) pentru a evita cristalizarea intratubulară a acestora. În urina cu pH alcalin, crește solubilitatea *sulfamidelor*.

În intoxicația cu *barbiturice*, *sulfamide* sau *salicilați* se impune deci alcalinizarea, pentru grăbirea eliminării. Unele medicamente devin mai active în tratamentul unor afecțiuni ale aparatului urinar dacă se asigură un pH optim, de exemplu un pH alcalin, în cazul *antibioticelor aminoglicozidice*, a *eritromicinei*, *rinfapicinei* sau acid (pH 5,5 sau mai scăzut), în cazul acidului nalidixic, nitrofurantoinei, cefalosporinelor, tetraciclinelor (doxiciclina, în special).

Metenamina devine, de asemenea, activă la pH acid, transformându-se în formaldehidă.

În cazul secreției tubulare, eliminarea medicamentelor necesită intervenția unui mecanism de transport activ, cu consum de energie. Se cunosc mai multe *sisteme de transport* pentru medicamente: unul pentru cele acide și altul pentru cele bazice.

În faza eliminării pot apare interacțiuni competitive pentru același transportor. Astfel, dacă două medicamente de același tip concurează pentru același sistem de transport activ poate rezulta *inhibiția reciprocă* sau medicamentul care are o afinitate mai mare sau o concentrație mai ridicată va împiedica secreția celuilalt. În aceste condiții va crește concentrația plasmatică, eficacitatea și/sau toxicitatea medicamentului a cărei eliminare este inhibată.

Un exemplu deja clasic îl constituie *probenecidul* care blochează secreția tubulară a penicilinei. Astfel va crește concentrația plasmatică (3-6 ori) și se va prelungi timpul de înjumătățire biologică a penicilinei de 2-2,5 ori. Acest efect este utilizabil în caz de infecții în care sunt necesare doze mari de penicilină (asocierea penicilină - probenecid este contraindicată în afecțiunile renale).

Tabelul 3.10.

Interacțiunea medicamentelor la nivelul sistemelor de transport activ din tubii renali
 (după Safta, 1984)

Medicamentul	Interacționează cu:
Sulfamide	Penicilina G, Tolbutamida
Probenecid	Penicilina G, Ampicilina, Oxacilina, Carbenicilina, Cefalotina, Indometacina, Clorotiazina
Salicilații	Probenecid, Fenilbutazona, Sulfinilpirazona, Penicilina Metotrexat
Fenilbutazona	Penicilina G, Tolbutamida, Acetohexamida
Oxifenilbutazona	Penicilina G
Aminofenazona	Penicilina
Derivați cumarinici	Clorpropamida
Sulfinilpirazona	Salicilați

Asocierea furosemidului cu derivații acidului salicilic, în urma competiției pentru mecanismele de eliminare renală, poate duce la intoxicație, chiar în cazul administrării unor doze reduse de salicilați (Safta, 1984).

Modificarea echilibrului hidroelectrolitic poate influența acțiunea farmacodinamică, eficacitatea și/sau toxicitatea medicamentelor.

Hipopotasemia, care poate apărea consecutiv administrării unor diuretice, determină intensificarea acțiunii glicozizilor cardiotonici. În același timp, hipopotasemia reduce sau antagonizează efectul antiaritmie al chinidinei, procainamidei, lidocainei etc. De asemenea sindromul nefrotic/malnutriție va reduce semnificativ cantitatea de proteine plasmatice disponibile pentru distribuția medicamentelor.

Derivații piralidiniici (de tipul fenilbutazonei) determină retenție de sodiu și apă, putând determina apariția de edeme. Aceștia antagonizează efectul diureticelor. Diminuarea concentrației de sodiu, după unele diuretice, mărește toxicitatea sărurilor de litiu (Safta, 1984).

Datorită faptului că lichidul intracelular este mai acid, în raport cu plasma, concentrația medicamentelor baze slabe va fi mai ridicată în mediul intracelular, iar a celor cu caracter acid slab va fi mai redusă.

Modificarea pH-ului plasmatic poate schimba raportul dintre concentrația intracelulară și cea extracelulară a medicamentului. De exemplu, un medicament acid, în condiții de acidoză, devine mai puțin ionizat și poate penetra intracelular.

În intoxicația cu *barbiturice*, de exemplu, datorită deprimării centrului respirator, se poate produce acidoză respiratorie. În acest caz, alcalinizarea mediului intern cu bicarbonat de sodiu va determina acumularea extracelulară și va facilita eliminarea renală a toxicului.

Tabelul 3.11..

Influența pH-ului asupra absorbției, distribuiri și eliminării unor medicamente
 (după Safta, 1984)

Procesul	Medicamente acizi slabi	Medicamente baze slabe
Absorbția gastrică	relativ rapidă	relativ lentă
Absorbția în intestinul subțire	relativ lentă	relativ rapidă
Raportul concentrație plasmatică / concentrație intracelulară	Ridicat	Scăzut
Clearance renal în:		
- urina acidă	- redus	- ridicat
- urina alcalină	- ridicat	- redus

3.2.2. Interacțiuni farmacodinamice

Un *efect farmacodinamic* (sin. *acțiune farmacologică*) este suma răspunsurilor organismului oglindite funcțional, consecutiv administrărilor de medicamente.

Interacțiunea organism–medicament va avea ca finalitate amplificarea sau diminuarea unor funcții specifice ale organismului cu caracter (în general) reversibil, cantitativ și nu are ca rezultat crearea unor noi funcții fiziologice.

Apariția unui efect “vizibil” este legat de existența unei doze minime de medicament. Un medicament cel mai adesea intră în interacțiune cu altul când acesta va avea tendința de a scădea efectul terapeutic.

Interacțiunile farmacodinamice sunt uneori dezirabile dar și acestea pot induce fenomene toxice.

De exemplu:

- toxicitatea *glicozidelor cardiace* este amplificată de hipotiroidism,

- *halotanul* sensibilizează mușchiul miocardic la efectele aritmogene ale catecolaminelor (ex. adrenalina) sau
- colapsul renal fatal semnalat în unele cazuri ale asocierilor dintre *tetraciclina* și *metoxifluran*.

Încercând o clasificare a **efectelor farmacodinamice**, acestea vor fi:

a. Efect principal

Care este răspunsul cel mai vizibil apărut după administrarea unui medicament (ex: narcoza după administrarea unui narcotic, vindecarea unei bacterioze post tratament cu antibiotice etc.).

b. Efect secundar

Este răspunsul sau răspunsurile (mai puțin intense) care pot însoți un efect principal (ex: efectul sedativ, hipnotic chiar al antihistaminicelor). În general efectele secundare nu sunt dorite în practica terapeutică veterinară, ele fiind dăunătoare (vezi reacțiile adverse).

O altă clasificare se referă la **modificările funcționale** pe care le poate determina în organism un medicament:

a. Efect stimulant

Va fi atunci când un medicament crește starea funcțională a unui organ, aparat sau sistem, direct, prin stimuli excitanți îndreptați spre acestea sau indirect, prin blocarea sau diminuarea unei funcții inhibitoare.

De exemplu:

- *adrenalina* stimulează receptorii cardiaci beta-adrenergici rezultând tahicardie, modificare care poate fi realizată și prin inhibarea receptorilor cardiaci M-colinergici de către atropină).

- *digitalina* poate stimula miocardul (deci are activitate stimulantă) dar poate, în același timp, să scadă conductibilitatea fasciculelor Hiss (deci are activitate inhibitoare).

b. Efect deprimant

Este realizat de către medicamentele care au capacitatea de a *reduce starea funcțională* a unui organ, aparat sau sistem prin inhibare propriu-zisă sau prin excitarea unei funcții inhibitorii:

- paralizia terminațiilor nervoase adrenergice catecolaminice (tahicardie) se poate realiza prin administrarea guanetidinei. Rezultatul fiziologic va fi instalarea bradicardiei. În același timp acetilcolina poate realiza același efect indirect prin excitarea receptorilor cardiaci M – colinergici (cu rol bradicardic).

Unele medicamente pot determina *efecte depresoare* care vor abolii (paraliza) funcția vizată. Această medicație este apelată atunci când în practică se constată exagerarea unor funcții în cursul unor boli (ex: substanțele depresoare SNC în cazul excitațiilor anormale, substanțele antispasmodice, antidiareice, astringente etc.).

Legat de această clasificare, **modificarea fiziologică** se poate exprima printr-un:

a. Efect direct

Când substanța medicamentoasă acționează asupra obiectivului în mod direct (ex: excitarea centrilor bulbari de către CO₂ sau excitarea centrilor nervoși corticali de către cafeină);

b. Efect indirect

Se caracterizează prin inducerea aceleiași modificări (ca în cazul acțiunii directe), dar printr-o altă manieră.

Cofeina, de exemplu, poate determina vasoconstricție printr-o acțiune directă, dar poate determina și o “*vasoconstricție indirectă*” prin stimularea centrului vasomotor bulbar. Deci cofeina reduce diureza atât prin acțiune directă (asupra rinichiului), cât și indirect (acțiunea asupra aparatului cardio-vascular).

c. Efect electiv

Care se produce când medicamentele acționează de-o manieră specială, electiv, doar asupra unui organ sau funcții (ex: se cunoaște că digitalicele acționează electiv asupra cordului și funcției acestuia).

În realitate doar puține medicamente posedă această funcție electivă, ele influențând în general și alte organe sau sisteme ale organismului (ex: aceeași digitală are efecte și asupra SNC și rinichiului) și, de aceea, nu se poate vorbi de un efect electiv propriu-zis.

Poate mai corectă ar fi exprimarea: *efect preponderent* sau *dominant*.

O clasificare a efectelor poate viza *localizarea*:

a. Efecte locale

Ele sunt identificabile la locul administrării și care se consideră că nu ajunge în patul vascular.

Cele mai cunoscute categorii de medicamente “producătoare” de efecte locale sunt topicele (formulările cutanate). Desigur că această clasificare este pur teoretică, deoarece și medicamentele topice au efecte mai mult decât locale, prin interacțiunile țesuturilor adiacente pielii, care pot determina efecte și asupra acestor teritorii vecine.

b. Efecte generale

Ele se produc odată cu pătrunderea medicamentelor în circulația generală, care apoi datorită distribuției, vor determina efecte de diferite intensități în toate țesuturile și organele:

- *stricnina*, de exemplu, declanșează efecte generale, prin excitarea SNC-ului,
- *adrenalina*, prin acțiunea sa hipertensivă,
- *papaverina* prin acțiunea sa antispasmodică.

Desigur că, medicamentele cu acțiune generală pot acționa local (ex: activitatea iritantă locală a clorhidratului, folosit uzual ca narcotic).

În funcție de *activitatea specifică*, antibacteriană, antipatogenă sau simptomatică, efectele pot fi:

a. Efect etiotrop

Se referă la acțiunea medicamentelor asupra agenților patogeni care acționează împotriva agenților etiologici ai bolilor (ex: chimioterapicele, antibioticele, antiparazitarele). În medicina veterinară terapia etiotropă se consideră a fi cea mai rațională.

b. Efect antipatogen

Este urmarea acțiunii medicamentului asupra mecanismelor patogenice instalate ale unei boli. Deci, se referă la alte cauze ale unei boli, diferite de agenții etiologici. De exemplu:

- hipovitaminozele, oligomineralozele, histaminemia etc. care sunt combătute prin medicația specifică cu *vitamine, oligominerale, calciu, antihistaminice* etc.

c. Efect simptomatic

Este cel produs consecutiv intervenției medicamentoase asupra simptomatologiei unei boli. În acest fel rezultatul va fi creșterea rezistenței organismului, chiar dacă cauza ei nu va fi combătută.

De exemplu:

- *cofeina* previne colapsul prin creșterea presiunii sanguine scăzute,

- *opiaceele* suprimă durerile acute care pot instala șocul.
- tot efecte simptomatice (indirecte) pot fi determinate de *administrarea produselor imunostimulante* (extractele tisulare, polidin, iodisept, vaccinuri etc.) în procesele infecțioase imunosupresoare.

Efectul farmacodinamic va fi legat de:

- *distribuția receptorilor* pe care o substanță activă se poate fixa,
- de *durata* acestei fixări și
- de *proprietățile farmaconilor*.

De asemenea, se cunoaște că un singur medicament poate intra în relație cu *mai multe tipuri de receptori*, a căror stimulare conduce la *efecte diferite*, uneori chiar opuse (ex: adrenalina produce vasodilatație la doze mici (prin legarea la receptorii beta) și vasoconstricție la doze terapeutice (prin legarea receptorii alfa).

Un efect farmacologic va apare mai întâi la:

- *nivel invizibil*, celular,
- această activitate fiind urmată de modificări care se pot amplifica la *nivel metabolic* (care interesează toate componentele celulare în egală măsură)
- apoi se va prefigura ca efect *farmacologic global*.

La *nivel intim*, vor rezulta modificări de permeabilitate celulară, urmate de modificări intracelulare chiar dezorganizare, influențarea sistemelor enzimatic proprii.

După această fază *fenomenele moleculare și celulare* din organele țintă vor antrena o “cascadă” de fenomene care se succed rapid, care vor viza țesutul, organul.

Mai apoi vor fi implicate și sistemele organismului, adică: *efectul global farmacologic*.

Reglarea reacțiilor din organismul tratat poate fi considerată ca un **sistem cibernetic**. Prin *feed-back* (ex: corticosuprarenala poate fi deprimată dacă în sânge se află cantități în surplus de cortizoni). Aceștia vor inhiba sistemul hipotalamo - hipofizar care va avea ca și consecință directă scăderea dramatică a secreției de corticotropină.

După metabolizarea surplusului de corticoizi, situația se poate stabili, reinstalându-se secreția de corticotropină.

Când unele sisteme fiziologice deprimare de unele medicamente, structurile morfologice analoge au capacitatea, într-o primă fază, de a se putea adapta prin accentuarea funcționalității proprii.

În situația întreruperii administrării medicamentului respectiv, aceste mecanisme de compensare vor persista, insatalându-se așa numitul *fenomen de rebound*, (aceasta fiind de exemplu explicația sindromului de abstenență la morfinice).

Efectul medicamentos depinde în primul rând de:

- *structura* chimică a substanței medicamentoase,
- *cantitatea* administrată (doză),
- *forma de condiționare* și
- *calea de administrare*.

O serie de factori dependenți de organism (specie, vârstă, sex, starea fiziologică, individualitate) care au fost amintiți deja la metabolizarea medicamentelor.

3.2.2.1. Cantitatea de medicament (doza)

Doza este cantitatea de medicament folosită la o administrare.

Atunci când substanța medicamentoasă se metabolizează sau este eliminată rapid din organism se impune administrarea repetată în cursul unei zile (ex: sulfamidele clasice, betalactaminle, cofeina, pentetrazolul). Dacă însă medicamentul se elimină mai greu sau se cumulează în organism, atunci administrările vor fi mai rare (o dată pe zi sau la 2-3 zile) (ex: antibioticele retard, hormonii etc.).

În cazul terapiei antiparazitare tratamentul se poate reduce doar la una-două administrări (ex: *ivomecul*, *dectomaxul*, *benzimidazolicile*, *imidazotiazolicile*, *tetrahidropirimidinele* etc.).

Doza este unul dintre factorii decisivi ai efectului medicamentos. În funcție de cantitatea administrată, o serie de medicamente pot avea chiar acțiuni diferite.

De exemplu, rădăcina de Ipeca (*Radix Ipecacuanhae*) în doze foarte mici este eupeptic și tonic gastrointestinal (în special la rumegătoare), în doze mari este vomitiv la speciile la care poate declanșa voma (carnivore, omnivore) și ruminator la bovine, ovine și caprine.

Prin doză mai înțelegem și cantitatea de medicament care produce un anumit efect farmacodinamic. Așa cum se știe, din punct de vedere al intensității efectului se disting trei tipuri principale de doze:

a. Doză eficientă (DE) (doza terapeutică)

Este doza care produce efectul farmacodinamic util, eficient;

b. Doză toxică (DT)

Este doza care determină apariția fenomenelor toxice;

c. Doză letală (DL)

Este doza care produce moartea animalului.

Se mai cunoaște și

d. Doza prag (sin. doza subliminală)

Care este cantitatea de medicament care nu produce efecte vizibile, eventual la nivel celular. Determinarea acestor doze se face științific în funcție de finețea mijloacelor de investigație și de natura efectului urmărit.

Experimentarea medicamentelor pretinde stabilirea celor trei tipuri de doze cunoscute și, în special, DL_{50} (doza letală pentru 50% din animalele de experiență) și a DE_{50} . În cadrul dozei eficiente există mai multe trepte:

a. Doza minimă activă (DE_{25})

Este doza care induce efectul medicamentos la 25% din animale,

b. Doza medie activă (DE_{50}) și

c. Doza maximă (DM)

Reprezintă cea mai mare cantitate de medicament tolerată de organism fără a produce efecte toxice.

Zona maniabilă a medicamentului

Reprezintă intervalul dintre DE_{25} și DM.

Indicele terapeutic (IT)

Reprezintă raportul dintre DL_{50} și DE_{50} al substanței sau indicele de siguranță. *Cu cât acest indice este mai mare cu atât substanța medicamentoasă este mai puțin toxică.*

Cantitățile de medicament se pot prescrie pentru:

- o singură administrare (*pro dosis*),
- pentru 24 de ore (*pro die*) sau
- pentru întreg tratamentul (*pro cura*).

Exprimarea dozelor se face de regulă în **grame**.

Calculul se efectuează cel mai corect **per kg greutate vie** (sau kg corp, kgc.), ținându-se cont de: *specie, sex, vârstă, rasă, stare fiziologică și individualitate.*

Doza de atac este reprezentată de doza masivă (de obicei antibiotic) care administrată la începutul unui tratament cu scopul de a crea concentrația sigur inhibantă a metabolismului bacterian. Dozele variază după diferiți factori, dintre care cei mai importanți sunt: specia, vârsta, sexul, calea de administrare, forma de administrare. Pentru unele medicamente (ex: chimioterapice, antibiotice etc.) se folosește inițial doza de atac (care este mai mare), urmată de doza de întreținere pe toată durata tratamentului.

Exemplu:

- dacă s-ar lua etalon un om adult (70 kg) atunci doza necesară este echivalentă cu doza pentru un câine de 10 kg.
- deși rumegătoarele mici (circa 40 kg) sunt de patru ori mai grele decât câinele, de exemplu, vor avea nevoie de doze doar de două ori mai mari.
- un porc (aprox. 100 kg) va primi o doză, nu de zece ori mai mare ci doar de patru ori mai mare comparativ cu câinele.
- un cal (400 kg) va suporta doze mărite doar de zece ori mai mari decât pentru câinele din exemplu, iar rumegătoarele mari (100-400 kg) vor fi tratate cu doze de 10-15 ori mai mari (Stătescu, 1986).

După cum s-a văzut, cu cât speciile au talie mai mică pot suporta doze mai mari raportate per kg corp.

Exemplu:

- o pisică de 2 kg nu va primi, așa cum ar fi de așteptat, 20% din doza câinelui din exemplul nostru (10 kg) ci mult mai mult, 50%, la fel și păsările (2 kg) care vor lua 40 – 50% din doza convenită câinelui.

Greutatea penelor, a animalelor bolnave, slăbite, toate trebuie, de asemenea, luate în calcul. Se înțelege că medicul veterinar nu va aprecia doar greutatea inferioară a categoriilor mai sus amintite, ci și sensibilitatea mărită a acestora (ex: bovinele sunt sensibile la mercur, pisica la fenoli, păsările și suinele la clorura de sodiu). În cazul femelelor dozele vor fi **diminuate cu 5-10 %**, iar în cazul celor gestante cu **15%**. De asemenea, la *femelele gestante* nu se vor administra medicamente cu acțiune în sfera genitală sau medicamente puternic active în sfera digestivă (ex: purgative drastice) deoarece acestea cresc riscul de avort (mai ales la vaci și iepe în a doua jumătate a gestației). Nu sunt de neglijat nici aspectele legate de stabilirea dozei la animalele cu stare de întreținere proastă, oboseite sau în diferitele stadii evolutive ale bolilor. La aceste categorii dozele terapeutice vor fi menținute dar se vor administra fracționat. Variația dozelor în funcție de calea de administrare la animale este redată în tabelul 3.12.

Tabelul 3.12.

Variația dozelor în funcție de calea de administrare la animale
 (după W. Cooke, 1993)

Calea de administrare	Doza etalon	Doza majorată (%)	Doza micșorată (%)
orală (p.o.)	1	-	-
rectală (p.r.)	-	150-200	-
subcutanată (s.c.)	-	-	75-50
intramusculară (i.m.)	-	-	75-50
intravenoasă (i.v.)	-	-	50
intraperitoneală (i.p.)	-	-	50
intratraheală (i.t.)	-	-	50

Individualitatea animalului

Poate influența efectul tratamentelor. De exemplu uzul *stricninei* la animale nervoase poate induce intoxicații, *apomorfina* la porci, la unele rase ca Landrace, Duroc poate produce voma, la altele nu.

Vârsta animalului

Poate fi un factor important. Astfel animalele tinere, sugarii în general vor beneficia de doze mai mici, diminuate cu 30-40% (tineretul animalelor de talie mică) sau chiar cu 50-70% (tineretul de până la 1 an al animalelor de talie mare).

Sunt cunoscute situații când, în comparație cu adulții, tineretul este mai rezistent la dozele terapeutice (ex: barbituricele la purcei).

Animalele *bătrâne* vor primi diminuate dozele cu 20-40% fiind cunoscute, ca și la tineret, că unele sisteme enzimatică pot fi diminuate ca activitate sau chiar abolite.

Alți factori importanți care modifică efectul medicamentelor sunt:

- *starea de întreținere,*
- *tipul alimentației,*
- *lumina,*
- *variațiile de temperatură,*
- *ventilația deficitară,*
- *tipul de exploatare,*
- *carențele vitamino – minerale,*
- *dezechilibrele hormonale,*
- *stresul etc.*

Specia animalului influențează efectul unor medicamente, fiind incriminați factori genetici sau morfopatologici.

Sunt speciile care reacționează diferit la același medicament:

- *căinele* reacționează la morfină prin starea de hipnoză sau vomă, în timp ce pisica și rumegătoarele mari vor reacționa la același medicament prin surescitare și hiperreactivitate:

- la *vacă* alcoolul este bine suportat ca narcotic, în timp ce *calul* este sensibil,

- *clorhidratul*, care este foarte eficient la *cal*, este greu suportat de către *vacă*.

- la *câine*, *apomorfina* produce vomă în mod constant, în timp ce la *porc* acțiunea este inconstantă.

- unele medicamente *vomitiv* la omnivore și carnivore pot avea efecte ruminatorii la speciile de *rumegătoare*.

Tot aici reamintim sensibilitățile de specie ale *porcului* și *păsărilor* la sare, ale rumegătoarelor mari la mercuriale și al pisicii la fenolice.

Dozele care se administrează *rumegătoarelor* vor fi mărite cu 20-50% comparativ cu cele de la cabaline, cunoscând faptul că medicamentele stagnează și uneori chiar suferă descompuneri în prestomacele rumegătoarelor.

În cazul raselor perfecționate, efectul medicamentelor poate fi modificat datorită **factorilor genetici sensibilizanți** pentru unele substanțe medicamentoase (ex: caii Pur sânge arab, iepurii Supercuni, câinii din rasa Cocker etc.) cabalinele și câteva rase de câini sunt sensibile la Ivomec-ul injectabil, datorită permeabilității barierei hemato-meningeale întâlnite la unii indivizi.

În medicina veterinară sunt invocate numeroase medicamente ca fiind generatoare de interacțiuni.

Dintre acestea sunt de amintit grupele:

a. medicamentele care cuplează puternic la proteine. Dintre acestea amintim aspirina, fenilbutazona, sulfamidele.

b. medicamentele care stimulează inhibarea metabolismului de către alte medicamente. Acest grup este cel mai bine reprezentat de: fenitoină, fenobarbital, cloramfenicol, cimetidină, eritromicină, metronidazol, ketoconazol etc.

c. medicamente care afectează funcția renală. Acestea sunt reprezentate în special de diureticele care alterează *clearance* – ul renal al altor farmaconi.

d. medicamente vechi care au în IT mic. Acest grup este încă din păcate destul de numeros, cele mai grave efecte fiind înregistrate în urma folosirii antibioticelor din familia: *aminoglicozidelor, anticoagulantelor, anticonvulsivantelor, agenților antihipertensivi, glicozizilor cardiaci* și a medicamentelor din grupa *citotoxicelor și imunosupresivelor*.

Ca regulă generală, datorită numeroaselor incompatibilități care pot apărea sunt medicamente care nu se recomandă a fi amestecate cu altele la administrare.

Dintre acestea cauzatoare de probleme în medicina veterinară sunt:

- *benzilpenicilina și penicilinele semisintetice,*
- *antibioticele aminoglicozidice,*
- *barbituricele și diazepamul,*
- *complexul vitaminic B.*

Unele medicamente pot interacționa în *faze farmacocinetice diferite* un agent putând afecta absorbția, distribuția, biotransformarea sau excreția celuilalt. Din acest considerent este recomandabilă informarea înaintea inițierii oricărui tratament.

Unele medicamente interacționează în cadrul organismului și de aceea uzul lor concomitent va fi evitat datorită concurenței care s-ar instala.

De exemplu *caolinul* va cupla *lincomicina* în tubul digestiv, sau, deși sunt cunoscute a fi sinergice, *aminoglicozidele* pot inactiva unele *peniciline* la locul acțiunii.

Principalele interacțiuni medicamentoase din medicina veterinară sunt redată în tabelul 3.13.

Tabelul 3.13.

Principalele interacțiuni medicamentoase din medicina veterinară
(sinteză Cristina)

Medicamentul	în prezența	Efectul înregistrat / efect secundar
Analgezice:		
Aminofenazona, fenazona	Fenobarbital, fenilbutazonă, insecticide hidrocarburi halogenate	Scade concentrația sanguină a antipireticelor și diminuează efectul acestora
	Benzodiazepine	Scade concentrația sanguină și eficacitatea aminofenazonei
Aspirina	Acid ascorbic	Scade concentrația plasmatică a acestuia
	Acidifianți urinari	Potențează și determină cantități crescute de salicilați în plasmă
	Acid p-aminosalicilic	Crește concentrația plasmatică a salicilaților și toxicitatea acestora
	Acid p-aminobenzoic	Vezi ac. P-aminosalicilic
	Alcalinizanți urinari	Inhibă și determină cantități scăzute de salicilați în plasmă
	Aminoglicozide	Crește ototoxicitatea acestora
	Anticoagulante	În organism potențează aspirina și datorită salicilatului are loc depresarea vitaminei K; hipoprotrombinemie, sângerări
	Corticosteroizi	Poate induce ulcer gastro-intestinal, scad concentrația plasmatică a salicilaților, potențarea acțiunii cancerigene
	Fenilbutazona	Antagonizarea acțiunii uricozurice; potențarea acțiunii ulcerigene
	Fenobarbital	Scade acțiunea salicilaților
	Fenitoina	Crește concentrația plasmatică a fracțiunii libere și acțiunea sa

	Heparina	Potențează aspirina și astfel deprează vitamina K, îngreunând hemostaza, poate crește sângerarea gastrică
	Methotrexatul	Pancitopenie și toxicitate SNV prin potențarea aspirinei
	Penicilina	Crește concentrația serică și durata de acțiune a penicilinei
	Spironolactona	Scade eliminarea renală a Na
	Sulfamide	Crește concentrația serică a acestora
Fenacetina	Insecticide hidrocarburi halogenate, fenobarbital	Scade eficacitatea fenacetinei, pot apare metaboliți toxici ai fenacetinei
	Aminofenazona	Scade eficacitatea acesteia
	Antiacide	Scade absorbția fenilbutazonei
	Anticoagulante orale	Potențarea acțiunii anticoagulante
	Barbiturice	Biotransformări crescute, inhibiție
	Dezoxicorticosteroidi	Biotransformări crescute, inhibiție
	Diuretice	Retenție de sodiu și apă prin fenilbutazonă
	Estrogeni și progestageni	Biotransformări crescute, inhibiție
Fenilbutazona	Fenitoina	Crește acțiunea și toxicitatea fenitoiniei
	Fenobarbital, fenitoină, probenecid, prometazină, clorfeniramina, DDT	Diminuarea duratei acțiunii fenilbutazonei
	Insulină	Potențare în organism
	Propanolol	Inhibiție
	Sulfamide	Potențare în organism
	Barbiturice sau hipnotice	Potențare, sedare crescută
	Fenotiazina sau sedativele	Potențare, sedare crescută
Meperidina sau morfina	Furazolidonă	Potențare, excitații, chiar convulsii
	Isoniazida	Potențare, efecte secundare amplificate
	Relaxante musculare	Potențare, crește efectul de blocaj muscular
	Anticoagulante orale	Efectul anticoagulant este intensificat
Morfina	Insulină (câini)	Crește efectul analgezic al morfinei
	Amfetamine	Potențarea analgeziei la morfină, petidină
	Antidepresive triciclice	Potențează deprimarea respirației
	Fenotiazine, butirofenone	Potențarea analgeziei, vezi hipnotice
	Hidroxizina	Potențează deprimarea respirației
	Miorelaxante centrale	Deprimarea respirației, apnee
Opiacee și derivați de sinteză	Naloxon, nalorfina, levalorfan	Antagonizează deprimarea respirației în caz de intoxicație acută
	Narcotice, hipnotice	Aditiv sau sinergic deprimant asupra SNC. hipotensiune, deprimarea respirației, comă
	Neuroleptice (în general)	Potențarea analgeziei, vezi hipnotice
	Rezerpina	Reducerea analgeziei prin morfinomimetice
Paracetamol	Anticoagulante de sinteză	Crește acțiunea anticoagulantă
Antiaritmice		
	Antidiuretice orale	Potențare în organism
Propanolol	Isoproterenol	Antagonism
	Alte beta-adrenergice	Antagonism
	Acetazolamidă	Excreția chinidinei este încetinită
	Alcalinizanți urinari	Excreția scăzută a chinidinei
	Antibiotice aminoglicozide	Potențare
	Anticoagulante	Potențare
	Anticolinergice	Potențare
	Antihipertensive	Potențare
Chinidină	Barbiturice	Acțiunea chinidinei prelungită, biotransformare scăzută
	Colinergice	Inhibiție
	Relaxante musculare	Potențare
	Tubocurarină	Potențare, blocaj neuro-muscular și respirator, depresie
	Miorelaxante, antibiotice aminoglicozidice, ioni de Mg	Potențarea efectului miorelaxant
Procainamida	Diuretice	Mărirea efectului hipotensor
	Colinolitice	Creșterea acțiunii acestora
	Alcalinizante	Reducerea toxicității

Lidocaina	β-blocanți	Crește concentrația sanguină a lidocainei, deprimarea miocardului
	Digitalice	Bradycardie, tulburări de conducere atrio-ventriculare
Antihipertensive		
În general	Diuretice, fenotiazine, vasodilatatoare	Pot acționa sinergic, reducând presiunea arterială
Metil-DOPA	Noradrenalina	Potențarea acțiunii presoare a noradrenalinei
	Simpaticomimetice	Diminuarea acțiunii hipotensoare, hipertensiune, tahicardie, aritmii
	Vasodilatatoare	Sinergism
	Fenotiazine	Crește efectul hipotensor
Alcaloizii de Rauwolfia	L-DOPA	Potențarea efectelor ambelor medicamente, inclusiv reacțiile lor adverse
	Simpaticomimetice directe	Reduce efectul rezerpinei: posibilă creștere a efectului hipertensiv al simpaticomimetecelor directe
	Simpaticomimetice indirecte	Reducerea efectului (ex a metaraminolului etc.); la amfetamină întâi hipertensiune apoi diminuarea efectului
	Fenilbutazonă	Reducerea efectului hipotensor, crește secreția gastrică
	Digitalice	Sinergism: bradicardie, aritmii
	Narcotice	Potențare (hipotensiune, bradicardie)
Barbiturice		Potențare
	Anticonvulsivante	Diminuarea efectelor acestora
Antibiotice, sulfamide și chimioterapice		
Amfotericina	Curarizante	Potențare
Aminoglicozide (în general)	Glicozide cardiotonice	Hipokaliemie, crește toxicitatea cardiotonicelor
	d-tubocurarina, curarizante	Potențarea acțiunii miorelaxante, apnee
	Relaxanții musculari	Prelungirea duratei de acțiune
	Narcotice	Vezi curarizante
	Amital, prometazină	Scade forța musculară
	Procainamida, chinidina	Potențarea acțiunii miorelaxante, apnee
	Neostigmină, calciu	Reduce blocajul neuro-muscular
	Derivați salicilați	Efect secundar comun: ototoxicitate
	Neomicină, kanamicină	Crește ototoxicitatea
	Alcalinizarea urinii	Crește eficacitatea
Ampicilină	Acid etacrinic, furosemid	Crește ototoxicitatea
	Acid aminohipuric	Acidul scade rata renală a excreției ampicilinei
	Carbencilina	Inhibiție
	Cefaloridină	Antagonism împotriva tulpinilor de: <i>Escherichia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i>
	Cefalosporinele (în general)	Sinergism
	Cloramfenicol, eritromicină	Antagonism
	Meticilină, nafcilină, oxacilină	Sinergism
	Sulfamide	Vezi instrucțiunile specifice fiecărei sulfamide
	Tetraciline	Antagonism
	Antibioticele în general	Alcalinizate
Antiacide		Absorbție scăzută
Anticoagulante		Unele antibiotice pot determina scăderea producției gastro-intestinale de vitamină K
Antidiareicele		Pot adsorbi antibioticele și să interfereze absorbția
Dimenhidrat		Poate masca efectele oxicice determinate de antibiotice și diuretice
EDTA		Crește absorbția gastro-intestinală a unor antibiotice precum și efectele lor secundare
Fizostigmina		Antagonizează efectele tip curara ale antibioticelor aminoglicozidice
Laptele		Inhibă rata absorbției gastro-intestinale a tetracilinei
Neostigmina		Inversarea relaxării musculare indusă de kanamicină, neomicină, streptomycină; poate potența sub inducția colistinei sau polimixinei
Penicilinele		Inhibate de alte antibiotice (vezi instrucțiuni)
Probenecid	Potențează penicilinele, inhibă eritromicina	
Săruri de calciu	Pot inversa paralizia respiratorie determinată de antibiotice (ex. Polimixina B)	

Cefalosporinele	Streptomycină	Sinergică cu benzilpenicilina în endocarditele subacute bacteriene
	Vitamina K	Flora intestinală răspunzătoare de producția vitaminei K, depresată, efecte anticoagulante potențate
	Anticoagulante de sinteză	Prelungirea timpului de protrombină
	Peniciline, kanamicina	Sinergice
	Diuretice	Hipopotasiemia crește nefrotoxicitatea cefaloridinei
	Oxacilina	Rezistență încrucișată
	Penicilina	Sensibilitate încrucișată
	Probenecid	Potențare
	Acetanilidă, aminopirină	Potențare
	Acid folic	Inhibiție
	Alcalinizante urinare	Potențare
	Ampicilină	Sinergism
	Cloramfenicol	Aminofenazonă
Anticoagulante		Potențare
Antidiabetice		Poate induce comă diabetică
6-azauridină		Inhibă biotransformările
Cloxacilină, dicloxacilină		Sinergism
Codeină, fenitoină		Potențare
Digoxin		Întârzie excreția digoxinului la câine
Eritromicină		Înalt eficace asupra majorității tulpinilor de <i>Staphylococcus aureus</i>
Estrogeni		Afectarea măduvei hematogene
Fenilalanina, riboflavina		Pot accentua afectarea măduvei hematogene
Fenitoină		Crește concentrația plasmatică și toxicitatea fenitoinii
Fenobarbital		Diminuă efectul cloramfenicolului, poate crește acțiunea fenobarbitalului
Fier		Răspuns hematopoetic scăzut
Hexobarbital	Biotransformări scăzute	
Meticilină, oxacilină	Antagonism	
Peniciline	Penicilinele sunt inhibitate în infecțiile cu pneumococi și în endocarditele bacteriene subacute	
Piridoxină	Poate stopa nevrita optică provocată de către antibiotic	
Colistina	Substanțe care deprimă hematopoieza	Crește efectul toxic asupra hematopoiezei
	Toxoid tetanic	Inhibă răspunsul imun
	Vaccin antiijgiodios	Inhibarea răspunsului imun
	Cefalosporine	Crește nefrotoxicitatea
	Alcalinizante	Potențare
Eritromicină	Cloramfenicol	Sinergism, înalt eficace împotriva tulpinilor de <i>St. Aureus</i>
	Lincomicină	Antagonism
	Mediu acid	Scade eficacitatea
	Peniciline	Eritromicina inhibă penicilinele (cu excepția lui <i>St. Aureus</i> rezistente)
	Probenecid	Scade efectul
Streptomycină	Eficient asupra bacteriemiei, abcese cerebrale, endocardite, meningite și infecții urinare cu enterococi	
Fenoximetil-penicilina	Neomicina	Scade efectul penicilinei
Furazolidona	Simpaticomimetice	Hipertensiune arterială
	Fenotiazină, barbiturice	Potențarea acțiunii
Gentamicina	Carbenicilina	Complex: sinergism sau antagonism
	Acidul p-aminosalicilic	PAS crește isoniazida din sânge și poate induce anemie hemolitică
Isoniazida	Adrenergice	Stimularea SNC, efecte secundare amplificate
	Anticonvulsivante	Potențare
	Antidiabetice	Doze mari de isoniazidă pot antagoniza, în timp ce dozele mici pot potența efectul hipoglicemiant
	Atropina	Periculos în glaucom, datorită efectului anticolinergic adițional
	Fenitoină	Sedare excesivă, efecte toxice
	Fenobarbital	Sedare excesivă
	Meperidină	Efectele secundare sunt amplificate, periculos în

Kanamicina sulfat	Piridoxină	glaucum Neurotoxicitatea isoniazidei este scăzută, tuberculostaza poate fi redusă de către vitamina B ₆
	Reserpina	Inhibiție
	Sedative	Potențare
	Simpaticomimetice, antidepressive ciclice	Potențare
	Sulfamide	Posibilă anemie hemolitică
	Alcalinizate urinare	Potențare
	Alte antibiotice	Efecte aditive ototoxice și neuro-musculare
	Anestezice	Paralizie neuro-musculară, depresie respiratorie
	Anticolinesterazicele	Efectul curara al kanamicinei este antagonizat în prezența acetilcolinei
	Cefalosporinele	Acțiune sinergică asupra tulpinilor rezistente de <i>E. Coli</i> și <i>St. Aureus</i>
	Cefalotina	Acțiune sinergică asupra tulpinilor rezistente de <i>E. Coli</i> și <i>St. Aureus</i>
	Dimenhidratul	Maschează simptomele ototoxice
	Diuretice	Surzire ireversibilă (în cazul ac. etacridinic)
	EDTA	Absorbție crescută a kanamicinei, induce slăbiciune musculară și apnee
	Manitol	Cofoză, chiar surzire
	Neostigmină	Reduce blocul neuro-muscular determinat de kanamicină
	Penicilinele	Kanamicina potențează unele peniciline, dar poate și să inhibe pe altele (vezi instrucțiunile de folosire)
Mepacrina, griseoflavină	Săruri de calciu	Inhibă blocada neuro-musculară a kanamicinei
	Primachina	Creșterea toxicității
	Fenitoina	Potențarea efectului griseoflavinei
	Anticoagulante de sinteză	Crește cantitatea de protrombină
Miconazol Neomicină	Fenilbutazonă	Reduce efectul griseoflavinei
	Barbiturice	Reduc efectul griseoflavinei
	Anticoagulante de sinteză	Hipoprotrombinemie
Nitrofurantoina	Fenoximetil-penicilina	Scade eficacitatea penicilina
	Acidifianți urinari	Potențare, pH-ul urinar de 5,5 sau mai mic este optim
	Acid nalidixic	Scăderea absorbției
	Alcalinizanți urinari	Inhibiție
	Barbiturice	Inhibiție
	Probenecid	Potențare
Novobiocină Peniciline	Tetraciline	Scade eficacitatea
	Acidifianți	Descompunere, cu excepția ampicilinei
	Acid p-aminobenzoic, acid aminohipuric	Cresc concentrațiile de penicilină din sânge și LCR
	Actinomicina D	Inhibiție
	Analgezice	Aspirină, aminopirină, oxfenbutazona și fenilbutazona potențează penicilinele, modifică locurile de cuplare la proteine
	Antiacide	Pot să scadă rata absorbției
	Bacitracina	Potențează penicilinele doar împotriva unor genuri bacteriene
	Cefalosporinele	Sensibilitate încrucișată
	Chimotripsină	Rata crescută a absorbției penicilinei
	Cloramfenicol, clortetracilină	Antagonism
	Cloramfenicol, eritromicină, kanamicină, oleandomicină, paromomicină, streptomycină, tetraciline	Inhibiție, a se vedea instrucțiunile specifice ale combinațiilor
Cloxacilină	Sinergie împotriva lui <i>Str. Pyogenes</i>	
Digitalice	La câinii cu afecțiuni cardiace penicilina sodică poate determina edem pulmonar	
Eritromicină	Potențează doar împotriva tulpinilor rezistente de <i>St. Aureus</i>	
Heparină	Inhibiție	
Kanamicină	Poate potența împotriva lui <i>Brucella abortus</i>	
Mediul acid	Diminuă eficacitatea penicilinei G	

Polimixina	Meticilină, nafcilină	Acțiune sinergică asupra lui <i>Str. Pyogenes</i> și <i>St. Aureus</i>	
	Oleandomicină	Inhibiție	
	Oxitetraciclină	Antagonism	
	Paromomicină	Antagonism	
	Probenecid, oxifenilbutazona	Crește concentrația plasmatică și prelungirea efectului penicilinei	
	Salicilați	Crește efectul antibiotic	
	Streptomicina	Acțiune sinergică împotriva enterococilor, în endocarditele acute bacteriene, bacteriemie, abcese meningeale, infecții uro-genitale	
	Miorelaxante	Paralizia respirației	
	Anticoagulante de sinteză	Scade acțiunea anticoagulantă	
	Rifampicina	Digitalice	Diminuă timpul de înjumătățire a digitalicelor
Streptomicina	Acid p-aminosalicilic	Potențare	
	Alcalinizante urinare	Potențare	
	Ampicilină	Potențarea împotriva enterococilor	
	Anestezice	Paralizie neuro-musculară	
	Anticolinesterazice	Antagonizează blocajul neuro-muscular	
	Calciu	Poate reduce blocajul neuro-muscular	
	Cloramfenicol	Eficace împotriva lui <i>K. Pneumoniae</i>	
	Dimenhidrat	Ototoxicitate mascată	
	EDTA	Crește blocajul neuro-muscular	
	Endorfoniu	Antagonizează blocajul neuro-muscular al streptomicinei	
	Eritromicină	Eficient asupra enterococilor în endocardite	
	Galamină	Potențarea efectului de paralizie respiratorie	
	Neomicină	Ototoxicitate amplificată	
	Neostigmină	Reduce blocajul neuro-muscular din combinațiile antibiotic-relaxante musculare (ex. D- tubocurarina)	
	Peniciline	Potențare	
	Relaxanți musculari	Paralizie respiratorie	
	Tetraciline	Efect sinergic (doar în bruceleză)	
	Tubocurarina	Paralizie respiratorie	
	Tetraciline	Acidifiante	Infecții uro-genitale pH –ul optim este sub 5,5
		Acid citric	Crește rata de absorbție a antibioticului
Acidifianti urinari		Potențare	
Ampicilină		Antagonism	
Antiacide		Absorbție îngreunată, inhibiție	
Anticoagulante		Potențarea lor și depresia vitaminei K	
Barbiturice		Prelungirea acțiunii barbituricului, scade rata biotransformărilor	
Bicarbonați		Scad rata de absorbție a tetracilinelor cu 50%	
Chimotripsină oral		Poate crește rata de absorbție a antibioticului	
Corticostozii		Catabolism crescut și cașexie	
Hepatotoxine		Scad hepatotoxicitatea tetracilinelor	
Fier		Absorbție scăzută	
Metale care formează complecși		Alumiul, bismutul, calciul, fierul, magneziul, stronțitul, formează complecși cu tetracilinele depresând absorbția	
Metoxifluran		Tetracilinele pe cale parenterală, în prezența acestui anestezic, produc leziuni renale fatale	
Novobiocina		Inhibiție	
Peniciline, meticilină, oxacilină		Antagonism	
Polivinil-pirolidona		Determină prelungirea nivelului sanguine	
Riboflavina		Inhibiție	
Săruri de calciu		Inhibă absorbția tetracilinelor	
Streptomicina		Acțiuni sinergice în bruceleză	
Vitamina K	Inhibiție		
Sulfamide	Acidifianti	Creșterea absorbției, descreșterea excreției cu activitate potențată, posibil cristalurie, toxicitate	
	Acidul p-aminobenzoic, acidul p-aminosalicilic	Inhibiție	
	Alcalinizante	Excreție crescută și descreșterea ratei de absorbție a sulfamidelor	
	Analegzeice	Scad cuplarea la proteine	

	Analgezice pirazolonice	Scad rata cuplării la proteine
	Anestezice locale	Inhibiție, antagonism
	Anticoagulante	În general sulfamidele potențează anticoagulantele, impunând reducerea dozelor, sulfamidele pot depreza vitamina K
	Antidiabeticele	Sinergism
	Colistină	Împotriva lui <i>Proteus</i> și <i>Pseudomonas</i> , sinergice
	Fenitoină	Sulfamidele pot induce niveluri sanguine toxice, chiar fatale
	Furosemid	Poate apare sensibilitate încrucișată
	Insulină	Sulfamidele pot crește rata hipoglicemiei
	Isoniazida	Posibilă anemie hemolitică
	6-mercaptopurină	Posibilă pancitopenie
	Metenamină	Precipitate insolubile ce pot produce frecvent blocaj renal
	Metotrexat	Reacții toxice serioase
	Oxifenilbutazonă, fenilbutazonă	Scade cuplarea la proteine
	Paraaldehidă	Posibilă cristalurie
	Peniciline	Combinății inhibitoare sau aditive (vezi interacțiuni specifice)
	Pirimetamină	Potențată în terapia toxoplasmozei
	Probenecid	Poate induce niveluri înalte de metaboliți de sulfonamide
	Prometazină	Potențare
	Săruri ale metalelor grele	Incompatibilitate
	Salicilați	Potențare
	Sulfampirazone	Sulfadazina, sulfisoxazolul sunt potențate în această combinație
	Sulfanilureea	Potențare
	Tetraciline	Combinăția s-a dovedit eficientă în psitacoză
	Thiotepa	Depresia măduvei hematoformatoare
	Trimetoprim	Amplifică activitatea sulfamidelor împotriva <i>S. Pneumoniae</i> , <i>S. Pyogenes</i> , <i>E. Coli</i> , combinație de elecție în nocardioză
	Tiopental	Reducerea efectului narcotic
Sulfafurazol	Fenilbutazona, indometacin, salicilați, anticoagulante	Creșterea concentrației plasmatică a sulfamidelor, a acțiunii și toxicității acestora
Sulfamide cu acțiune prelungită		
		Anticoagulante
Anticoagulante de sinteză	Acid etacridinic	Potențare
	Acid nalidixic	Creșterea efectului
	Androgeni și steroizi anabolizanți	Sinergism
	Aminoglicozidice	Potențare
	Antiacizi	Reduc absorbția, concentrația plasmatică și efectul
	Antidepresive triciclice	Accentuează acțiunea anticoagulantă
	Antitiroidiene tiouracilice	Sinergism
	Barbiturice	Infuențează procesele de coagulare
	Carbamazepina	Reduce efectul anticoagulant
	Chinidină	Potențare
	Cloralhidrat	În prima fază amplificarea, apoi inhibiția anticoagulantului
	Cloramfenicoli	Potențare
	Corticosteroizi, ACTH	Inhibiție, crește riscul hemoragiilor gastro-intestinale
	Cotrimoxazol	Accentuează acțiunea
	Dextrotiroxină	Potențare
	Diazoxid	Combinăția aduce hemoragii severe
	Estrogeni	Inhibiție
	Fenitoină	Anticoagulantul poate fi potențat sau inhibat
	Griseofluvină	Inhibiție
	Haloperidol, meproboamat, griseofluvina	Reduc efectul anticoagulant
	Heparina	Poate prelungi timpul de protrombină
	Noretandrolonă	Potențare
	Metil-dopa	Accentuarea acțiunii

Anticoagulante de sinteză	Oxifenilbutazonă, fenilbutazonă, salicilați, paracetamol	Potențare, crește riscul sângerării gastro-intestinale
	Penicilina	Scade acțiunea anticoagulantă
Heparina	Progestative de sinteză	Scade acțiunea anticoagulantă
	Rifampicina	Reducerea acțiunii
	Steroizi anabolizanți	Potențare
	Sulfamide, tetraciline	Potențare
	Vitamina K	Antagonism
	Acid etacrinic	Crește frecvența hemoragiilor gastrointestinale
	Derivații ac. acetilsalicilic	Tendință la sângerare, hemoragii
Anticoagulante de sinteză	Crește timpul de protrombină	
Protamina sulfat	Antagonism	
Anticonvulsivante		
Fenitoină	Ac. acetilsalicilic (doze mari), cloramfenicol, fenilbutazona, halotan	Creșterea acțiunii anticonvulsivante și a toxicității
	Anticoagulante de sinteză	Interacțiune complexă: întărirea acțiunii și creșterea toxicității fenitoinii; poate scădea concentrația serică a dicumarolului
	Barbiturice	Cresc rata de biotransformare
	Corticosteroizi	Diminuă efectul steroizilor
Barbiturice	Vitamina D	Inactivarea vitaminei D, scade calcemia; rahitism, osteomalacie după administrarea cronică fenitoina determină carența în ac. folic
	Acidifianți	Potențare
	Alcalinizanți	Inhibiție
	Anestezice	Potențează depresia SNC
	Anticoagulante orale	Efecte anticoagulante severe
	Antihistaminice	Depresie SNC gravă
	Cloramfenicol	Crește depresia SNC
	Corticosteroizi	Metabolismul corticosteroizilor este accelerat
	Difenoxilați	Potențare
	Digitalice	Crește rata de eliminare a digitalicului
	Estrogeni - progestageni	Inhibiție
	Fenilbutazona, fenotoina	Inhibiție
	Griseofulvină	Inhibiție
Hipnotice, meperidină	Potențare, crește rata sedării	
Steroizi	Inhibiție	
Sulfanilureea	Potențare	
Tetraciline	Potențează, inhibă biotransformarea	
Digitalice		
Digitala	Acid etacridinic	Poate crește toxicitatea digitalicelor datorită hipokaliemiei
	Amfotericina B	Hipokaliemie și inoxicație cu digitală
	Antiacizi	Rată scăzută a absorbției gastro-intestinale
	Barbiturice	Inhibiție
	β -adrenolitice	Bradycardie, scade conductibilitatea intra-miocardică, bloc
	β-adrenomimetice	Potențează efectul inotrop pozitiv și măresc excitabilitatea inotrop miocardului, aritmii
	Calciu	Potențare, crește toxicitatea
	Chinidina	Crește acțiunea și toxicitatea cardiotonicelor
	Cloramfenicol	Rată scăzută a biotransformării digoxinei
	Clortalidona	Scade ciclizarea enterohepatică a digoxinei
	Corticosteroizi	Retenție hidrosalină, scade eficacitatea digitalicelor, hipopotasemie, intoxicații
	Diuretice (saluretice)	Hipopotasemie, crește toxicitatea digitalicelor
	EDTA sodic	Chelator, antagonism
	Fenitoină	Scade concentrația sanguină a digitalicelor; vezi procainamida
	Fenilbutazona	Scade acțiunea cardiotonicelor
	Glucoza (perfuzie)	Deficit de potasiu
	Insulina	Deficit de potasiu
Neomicină	Rată scăzută a absorbției gastro-intestinale	
Procainamida	Favorizarea acțiunii bradicardizante	

	Purgative Reserpină Rifampicina Salicilați Săruri de potasiu, antagoniștii aldosteronului Simpaticomimetice Succinilcolina Sulfasalazină	Deficit de potasiu, vezi diuretice Poate induce aritmie Diminuă timpul de înjumătățire a digitalicelor Deficit de potasiu Hiperpotasemie, scade acțiunea cardi tonicelor Sinergism, pot induce aritmie Aritmii Inhibiție, scade rata absorbției digitalei
		Diuretice
Clortalidona	Antidiabetice orale Aminoglicozidice Anticoagulante Antihipertensive Cefaloridina Corticosteroizi	Poate induce hiperglicemie Ototoxicitate Potențare Potențare Poate crește nefrotoxicitatea Accelerarea pierderii de potasiu
Acid etacridinic	Digitalice Probenecid Saluretice Sulfamide hipoglicemiante	Datorită hiperkaliemiei se instalează toxicitate la digitalice Antagonism, nu se dezvoltă faza de uricozurie Diminuă excreția de potasiu Antagonism
Acetazolamida	Glicozide cardi tonice Corticosteroizi	Hipopotasemie, influențează acțiunea și toxicitatea cardi tonicelor Accentuarea depleției de potasiu, sensibilizarea miocardului
Furosemid	Urotropina Antidiabetice orale Agenți curariformi Cefaloridina Corticosteroizi Digoxina	Antagonizarea acțiunii acestora Efect hipoglicemiant scăzut Potențare Poate crește nefrotoxicitatea Potențare, antrenează pierderi masive de potasiu Poate induce aritmie
Diuretice mercuriale	Acidifianți urinari Acid etacridinic Alcalinizanți sistemici Cloruri Tiazide Salicilați	Potențare Potențare Inhibiție Potențare Sinergism Pot inhiba excreția clorurii de sodiu
Spirolactone	Digitalice Saluretice Tiazide	Diminuarea efectului digitalicelor Diminuă excreția de potasiu Potențare
Tiazide	Antidiabetice orale Corticosteroizi Digitalice Galamină, tubocurarină	Inhibiție Pierderi de potasiu accelerate Toxicitate crescută indusă de hipokaliemie Potențare
Saluretice	Glicozide cardi tonice Spirolactone Barbiturice Hipotensoare Curarizante Corticosteroizi	Aceeași situație ca la acetazolamidă Reducerea pierderii potasiului, potențarea efectului diuretic, KCl și regimul bogat în K pot provoca hiperpotasemie Potențarea efectului hipotensor Potențare Crește acțiunea curarizantă Accentuarea pierderii de potasiu
		Hormoni
Hormoni androgeni	Anticoagulante Antidiabetice Oxifenilbutazonă	Potențare Potențare Potențare
Corticosteroizi	Amfotericină B Anestezice Anticoagulante Antidiabetice Antihistaminice Antituberculoase Acid ascorbic Aspirină Barbiturice Cloralhidratul	Pierderi accelerate de potasiu Pot induce hipotensiune Hipotensiune Antagonism Cresc rata de metabolizare a corticosteroidului Contraindicat, stimularea infecției Potențare Rată crescută de eliminare a aspirinei Biotransformările sunt amplificate Inhibiție

Estrogeni-progestageni	Clortalidonă	Pierderi masive de potasiu	
	Difenhidramină	Inhibiție	
	Difenilhidantoină	Inducție enzimatică	
	Diuretice	Pierderi masive de potasiu	
	Estrogeni	Potențare	
	Fenotiazina	Diminuă acțiunea corticosteroizilor	
	Fenitoina	Reduce efectul dexametazonei	
	Insulina	Antagonism	
	Tetraciclina	Rata crescută a catabolismului care conduce spre cașexie	
	Vaccinuri diverse	Răspunsul imunitar poate fi denaturat, complicații neurologice	
Insulină (la câine)	Vitamina A (parenteral)	Antagonizarea acțiunii antiinflamatoare	
	Anticoagulante	Inhibiție	
	Corticosteroizi	Potențare	
	Sulfanilureea	Hormonii pot inhiba efectul hipoglicemic	
	Steroizi anabolizanți	Poate scădea dozaajul la insulină	
	Agenți blocați beta-adrenergici	Inhibiție	
	Corticosteroizi	Antagonism, crește mult necesarul de insulină	
	Dextrtiroxină	Antagonism, crește mult necesarul de insulină	
	Epinefrină, furosemid	Antagonism, crește mult necesarul de insulină	
	Glucagon	Antagonism	
Oxitocina	Guanetidină	Poate potența efectul hipoglicemic	
	Oxitetracilină	Potențare	
	Tiazida	Poate interfera efectul hipoglicemiant	
	Extract de tiroidă	Poate interfera efectul hipoglicemiant	
	Simpaticomimetice	Hipertensiune severă	
	Extract de tiroidă	Anticoagulante orale	Potențare
		Antidiabetice	Inhibiție, poate determina creșterea necesarului de tiroidă
		Colestiramina	Inhibă rata absorbției
	Fenitoina	Determină creșterea necesarului de tiroidă	
	Substanțe cu acțiune asupra SNV		
Simpaticomimetice	Alcalinizante	Măresc absorbția, reduc excreția; cresc efectul simpaticomimetic	
	Acidifiante	Efect invers față de alcalinizante	
	α -adrenolitice	Antagonizează sau inversează efectele α -adrenomimetice (ex. efectul hipertensiv); potențarea efectului bronhodilatator al β -adrenomimeticelor	
	Beta-adrenolitice	Potențarea efectului hipertensiv; antagonizarea relaxării bronșice	
	Antihistaminice	Creșterea efectului presor	
	Fenotiazine	Vezi adrenalina	
	Nitriți, nitrați	Scade efectul α -adrenomimeticelor asupra mușchilor netezi	
	Glicozizi cardiotonici	Risc de aritmii	
	Corticosteroizi	Augumentarea presiunii intraoculare	
	Atropina	Poate prelungi efectul bronhodilatator; crește presiunea intraoculară	
Adrenalina	Cloroform, halotan, ciclopropan	Tahicardie, fibrilație ventriculară	
	Fenotiazine, butirofenone	Antagonizează efectul hipertensiv	
	Cofeina	Crește presiunea pulmonară	
	α -adrenolitice	Antagonizarea hipertensiunii	
	Badrenomimetice	Stimularea miocardului, accidente grave	
	Insulina (la câine)	Antagonizarea acțiunii hipoglicemiant	
Noradrenalina	Metoclopramida	Antagonizarea activității	
	Narcotice	Vezi adrenalina	
	Afetamină	Sinergism	
	Clorpromazină, haloperidol	Noradrenalina antagonizează efectul hipotensiv al acestora	
	Saluretice	Hipotensiune (antagonism)	
β -adrenomimetice în general	Simpaticomimetice	Potențarea efectelor (ex. stimularea cordului)	
	Badrenolitice	Antagonism	
	Alcalinizante	Vezi simpaticomimetice	
	Colinolitice	Potențarea efectului bronhodilatator	

Amfetamine	Narcotice	Pot apărea aritmii cardiace
	Digitalice	Aritmii cardiace
	Corticosteroizi	Potențarea efectului bronhodilatator
	Acetazolamida	Potențare
	Acidifianți urinari	Inhibiție
	Alcalinizanți urinari	Potențare
	Antihipertensive	Antagonism
	Cocaină	Crește rata de stimulare a SNC
	Diuretice tiazidice	Potențare
	Fenotiazina	Antagonism
Antihistaminice	Guanetidina	Inhibiție
	Anticolinesterazice	Antagonizarea efectelor miotice
	Anticoagulante de sinteză	Diminuarea acțiunii anticoagulante
	Barbiturice	Depresii periculoase ale SNC
	Catecolamine	Unele antihistaminice potențează efectele cardiovasculare ale catecolaminelor
	Hormoni steroizi	Scade acțiunea acestora
	Insecticide halogenate	Reducerea efectelor antihistaminice
	Fenotiazine	Efect de adiție
	M-colinolitice	Potențarea efectelor acestora
	Metotrimoprazina	Depresie crescută a SNC
Epinefrina	Norepinefrină	Crește toxicitatea epinefrinei
	Antidiabetice	Inhibiție
	Fenotiazine	Antagonism, hipotensiune
	Haloperidol	Hipotensiune periculoasă datorită blocării alfa-receptorilor
	Isoproterenol	Aritmii
Norepinefrina	Tranchilizante	Inhibiție
	Diuretice	Inhibiție
	Fenotiazine	Inhibiție, contrar fenotiazinelor, se poate instala hipotensiune
	Guanetidină	Potențare
	Haloperidol	Antagonism
Reserpină	Potențare	
Tranchilizante		
Derivați de diazepine	Barbiturice	Potențare, efect aditiv
	Fenitoină	Potențare
Diazepam i.m.	Barbiturice i.m.	Hipotensiune și depresie respiratorie
	Curarizante	Crește durata acțiunii galaminei, scurtarea acțiunii succinilcolinei
Derivați de fenotiazină	Amfetamine	Inhibiție
	Adrenalina	Blocarea efectului hipertensiv al adrenalinei
	Analgezice narcotice	Sinergism
	Antiacide orale	Rată scăzută a absorbției gastrointestinale
	Antihistaminice	Efect de adiție
	Barbiturice	Crește rata de depresie a SNC
	Colinolitice	Fenomene secundare M-colinolitice
	Corticosteroizi	Uneori diminuează efectul (clorpromazina)
	Epinefrină	Hipotensiune periculoasă
	Guanetidină	Inhibiție
	Hipotensoare (în general)	Sinergism- crește efectul hipotensor
	Meperidină și narcotice	Potențare
Meprobamat	Miorelaxante	Potențarea acțiunii miorelaxante
	Saluretice	Sinergism
	Deprimante ale SNC	Potențare
	Antihistaminice	Efect aditiv asupra SNC
Hipnotice și sedative		
În general	Deprimante ale SNC	Potențarea acțiunii deprimante
	Barbiturice	Cele care au efect sedativ-sinergism; reducerea acțiunii antihistaminice
	Alcalinizante	Măresc rata de eliminare a barbituricelor
	Acidifiante	Măresc producerea formei liposolubile, facilitează acțiunea și măresc toxicitatea barbituricelor
	Acid folic, dicumarol	Scade resorbția acestora
	Acid nicotinic, tiamina	Reduc metabolizarea barbituricelor
	Anticoagulante, hipnotice,	Diminuează efectul acestora

	corticosteroizi, glicozizi cardiotonici, fenilbutazonă Metil- DOPA Griseoflavină Rifampicina Cloramfenicol Doxicilina Aminofenazona Hormoni steroizi Steroizi anabolizanți Vitamina D	Scade concentrația serică a acesteia Diminuă acțiunea acesteia Se reduce concentrația sanguină a rifampicinei Poate apare potențarea barbituricelor Scade acțiunea antibiotică Crește metabolizarea; accidente neurologice în caz de porfirie acută Reducerea acțiunii hormonale Diminuarea acțiunii acestora Scade activarea acesteia, hipovitaminoză
		Stimulante ale SNC
Efedrina	Fenobarbital Noradrenalina	Se menține o concentrație sanguină prelungită a acestor medicamente Crește efectul noradrenalinei
		Antiacide
În general	Acizi slabi Baze slabe Anticoagulante de sinteză Digitalice Fenilbutazona și derivații Derivații acidului salicilic Tetraciclina	Scade absorbția acestora Crește absorbția acestora Diminuă absorbția intestinală a vitaminei K, scade acțiunea anticoagulanților Scade absorbția și se reduce efectul digitalicelor Se reduce efectul iritant asupra mucoasei gastrice Se reduce efectul iritant asupra mucoasei gastrice, crește eliminarea urinară Ionii de Al, Ca, Mg din compoziția antiacidului determină fixarea antibioticului, scade absorbția și efectul terapeutic
Carbonat de calciu Carbonat de Mg, Oxid de Mg, Trisilicat de Mg	Fier Miorelaxante Fenotiazine	Diminuă absorbția intestinală Potențarea blocajului neuromuscular Trisilicații reduc absorbția și diminuează concentrația sanguină a fenotiazinelor
		Purgative și laxative
În general Ulei de parafină	Saluretice (diuretice) Vitamine liposolubile	Risc de hipotasiemie gravă Scade absorbția vitaminelor liposolubile
		Vitamine
Acid folic	Fenitoină	Corectarea deficienței de acid folic poate crește frecvența crizelor de tip convulsiv
Piridoxină	L-DOPA	Crește metabolizarea L-DOPA la periferie
Vitamina D	Fenitoină Digitalice	Corectarea deficienței de vitamină D Hipercalcemia duce la creșterea toxicității digitalei
Vitamina K	Anticoagulante orale Antibiotice (per os)	Antagonism Reduc biosinteza vitaminei K

3.3. Asocierile de medicamente

Asocierea medicamentelor influențează efectele farmacodinamice ale medicamentelor prin interacțiunile care au loc între substanțele active.

Medicamentele pot fi asociate într-un singur preparat sau pot fi administrate separat.

Prin asocieri se urmărește cel mai adesea:

- *intensificarea acțiunii unui medicament*
- *extinderea acțiunii unui medicament*
- *diminuarea sau anularea acțiunii unei asocieri medicamentoase*

Asocierile de medicamente pot fi clasificate în:

- **sinergice,**
- **de atenuare,**
- **indiferente,**
- **antagoniste.**

3.3.1. Asocierile sinergice (*sin = împreună, ergon = acțiune*)

Asocierile de “bună natură” poartă denumirea de sinergism medicamentos. Sinergismul prezintă avantaje și dezavantaje:

Avantaje:

- efect terapeutic decelabil și la doze mai mici
- reducerea incidenței efectelor adverse
- obținerea unor condiționări eficiente

Dezavantaje:

- pot potența efectul unor medicamente cu activitate deprimantă SNC.

Sinergismul medicamentos este rezultanta sumării efectelor medicamentelor asociate care urmărește îmbunătățirea și extinderea efectului medicației sau lărgirea spectrului de activitate.

Sinergismul are importanță practică directă pentru că, prin “asocieri gândite”, se poate obține același efect terapeutic dar cu doze mult mai mici, astfel reducându-se incidența reacțiilor adverse.

Sinergismul poate fi:

- *direct sau*
- *indirect*

3.3.1.1. Sinergismul direct

Se mai numește și **sumație** sau **adiție**. Acesta determină efecte finale (**E**) care pot fi cel mult egale cu suma algebrică a efectelor parțiale a două medicamente asociate:

A și B ($E < A + B$)

Acest fenomen este frecvent întâlnit în cazul medicamentelor care au aceeași acțiune și același mecanism de acțiune (ex: sumația efectelor sulfamidelor Suzotril, Ametosulfon etc., sumația efectelor analgezicelor – aminofenazonă, fenacetină, efectul parasimpaticomimeticelor care produc intensificarea funcției digestive, mioză, scăderea presiunii intraoculare etc., narcoticele care produc narcoza prin depresia encefalului, bulbului sau măduvei).

Sinergismul direct este caracteristic substanțelor active înrudite ca mod de acțiune care și exercită mecanismul asupra aceleiași “ținte”.

În cazul acestui tip de sinergism medicamentele asociate nu se influențează reciproc, rata fixării pe receptori fiind egală.

Lărgirea spectrului de activitate se poate realiza prin asocierea unor antibiotice (ex. *penicilină* + *streptomycină*; *ampicilină* + *cloxacilină*; *gentamicină* + *vancomycină*) sau antiparazitare (ex: *rafoxanid* + *tiabendazol*; *oxiclozanid* + *tetramisol*; *albendazol* + *levamisol* etc.).

3.3.1.2. Sinergismul indirect

În situația în care farmaconii **nu au același mecanism de acțiune** și au “ținte” morfologice diferite, se vorbește de (ex: pilocarpina și purgativele saline).

Un exemplu de sinergism indirect este cel dintre atropină și adrenalină, ambele intens midriatice dar prin activități și “sedii morfologice” diferite: astfel atropina, prin paralizarea musculaturii circulare a irisului, înervată de filetele parasimpatice (midriază pasivă) în timp ce adrenalina, prin activarea musculaturii radiare a irisului, înervată de această dată de simpatic (midriază activă). Efectele induse de sinergismul indirect sunt mai intense.

3.3.1.3. Potențarea medicamentoasă

Asocierile de potențare sunt cele mai utile în medicina veterinară, sinergismul clinic fiind adesea apelat în cazurile de terapie. Aceasta este tot o formă de sinergism medicamentos, dar în care se urmărește un efect final intensificat, superior sumei efectelor parțiale determinate de medicamentele asociate:

A și B ($E > A + B$)

De fapt, potențarea este o supraadiție de efecte a unor medicamente aparținând unor clase terapeutice diferite care pot avea efecte asemănătoare (ex: asocierea sulfamidelor + potențializatorii conduce la amplificarea de 5-10 ori a activității antibacteriene, *Trifadoxinul* = *Sulfadoxin* + *Trimetoprim* în proporție de 5:1 are activitate de 8-10 ori mai puternică decât a fiecărui component separat.

Sulfaveridinul este o asociere de Sulfaquinoxalină și Etoxidaveridină cu efect anticoccidian excelent; sulfatul de magneziu potențează acțiunea hipnotică a cloralhidratului, penicilinele sunt potențate de unele sulfamide etc.).

Potențarea mai poate urmări intensificarea efectelor unui component al asocierii prin intermediul altui component al asocierii (acesta neavând același efect) (ex: neurolepticele potențează narcoticele, Droperidolul potențează analgezia Fentanilului în neuroleptanalgezie).

Prin potențare, dozele uzuale ale unui medicament *pot fi scăzute*, efectul obținut în urma asocierii fiind *identic sau mai amplu* (ex: asocierea terapeutică între atropină și papaverină determină aceleași efecte ca dozele terapeutice individuale, chiar și la 50% dintr-o doză terapeutică medie pentru atropină și 33% dintr-o doză terapeutică medie pentru papaverină).

Sinergismul clinic

Este efectul cumulat al tuturor medicamentelor administrate unui animal, unde, deși mecanismele de acțiune și proprietățile farmacodinamice sunt diferite, folosirea în asociere va duce la tratarea eficientă a unui animal (ex: asocierea în atonia prestomacelor a cofeinei, vasoperifului și purgativelor saline). În concluzie, asocierile de potențare pot fi urmarea următoarelor mecanisme:

- inhibarea inactivării unor medicamente (ex: potențarea activității acetilcolinei și a esterilor colinei prin anticolinesterazice);
- antagonizarea biosintezei unui component esențial al metabolismului (ex: sulfamidele și potențializatorii inhibă biosinteza acidului tetrahidrofolcic microbial);
- sensibilizarea unor substraturi la acțiunea ulterioară a unor medicamente (ex: clorpromazina determină modificări ale SNC care vor sensibiliza neuronii la activitatea unor inhibitori ai SNC.)

3.3.2. Asocierile de atenuare

Acestea nu sunt foarte frecvente în medicina veterinară. Cel mai adesea sunt folosite în cazul medicamentelor cu acțiune brutală, “prea drastică” (ex: activitatea intens iritantă și purgativă a *uleiului de croton* este diminuată de uleiul de floarea soarelui sau a uleiului de ricin, cunoscute ca având o activitate mai “blândă”).

3.3.2.1. Asocierile indifferente

Sunt realizate între medicamente care nu se influențează reciproc.
Acest tip de asociere este frecvent întâlnit în cazul preparatelor magistrale sau tipizate.

3.3.2.2. Asocierile antagoniste, agoniștii și antagoniștii

Efectele farmacodinamice consecutive asocierilor medicamentoase pot avea și caracter antagonic, fiind supuse sinergismului. Antagonismul este reprezentat de activitatea contrară, opusă, a două sau mai multe medicamente, care-și anulează parțial sau total acțiunea farmacodinamică. Această situație reclamă prezența unui **agonist** (care influențează efectul farmacodinamic) și a unui **antagonist** (care influențează efectul produs de un agonist în sensul diminuării sau anihilării).

1. Agoniștii

Medicamentul agonist posedă afinitate pentru un receptor specific, stimulează receptorii modificându-i, reacție care se va putea identifica într-un efect vizibil.

Referitor la **antagonismul competitiv** al substanțelor, **agoniștii** sunt substanțele care cupleză la receptori și induc modificarea proprietăților celulare (afinitate mare și “activitate intrinsecă”).

Există două tipuri de agoniști:

- **agonist total**, cel care determină răspunsuri maxime când sunt ocupați toți receptorii sau doar o fracțiune a acestora, determinând creșterea eficacității.

- **agonist parțial**, determină un răspuns parțial chiar dacă sunt ocupați toți receptorii și care determină scăderea eficacității. De exemplu, morfina care se fixează pe receptorii de opiacee (OR) (rezultatul fiind efectul analgezic și deprimant al centrului respirator).

Antagonistul său, nalorfina, păstrează acțiunea analgezică dar produce un efect excitant al centrului respirator (de aceea este întrebuințat în intoxicația cu morfină).

Agonistul este de fapt un medicament care se poate cupla cu un receptor și poate produce un răspuns pozitiv din partea țesutului în care sunt localizați receptorii. Un agonist puternic sau integral este capabil să obțină din partea preparatului tisular **răspunsul maxim** de care este capabil țesutul (majoritatea cercetărilor din trecut s-au efectuat pe preparate tisulare izolate care răspundeau fiziologic prin contracție).

Răspunsul maxim este considerat acela a cărui intensitate nu poate fi depășită prin administrări ulterioare de agonist (prin creșterea concentrației agonistului). Agoniștii puternici proprii organismului (cum sunt acetilcolina, noradrenalina și histamina) se identifică printr-o viteză mare de cuplare - decuplare.

Antagoniștii competitivi se vor lega reversibil de aceiași receptori, însă nu vor putea induce nici o modificare (afinitate mare, “activitate intrinsecă” absentă), dar ei pot bloca o parte din receptori (și astfel vor scădea concentrația de receptori activi). În acest fel agonistul își va pierde din eficiența specifică. În această situație se află asocierile dintre de acetilcolină și atropină; acetilcolină și D-tubocurarină; noradrenalină și simpaticolitice; histamină și antihistaminice etc.).

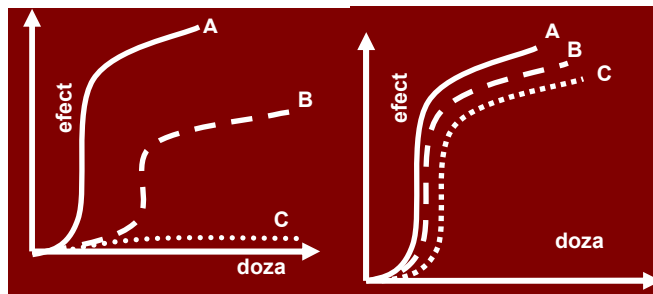


Figura 3.1. Ocuparea receptorilor și efectul în cazul a trei substanțe cu “activitate intrinsecă diferită”: A = maximă, B = medie, C = absentă (R = receptor).

Pe lângă agoniștii și antagoniștii puri mai există substanțe care posedă doar o slabă “activitate intrinsecă” și care, în funcție de anumite condiții pot prezenta calități agonistice sau antagonistice (figura 3.1.).

Substanțele A, B și C au aceeași afinitate de a se cupla concentrațional la receptor. Transformarea ocupării receptorului în efect se desfășoară, însă, cu eficacitate diferențiată.

Legarea lui A declanșează efectul la nivel maxim; A are “activitate intrinsecă” maximă posibilă și este un agonist. Legarea lui C nu provoacă nici un efect; C nu prezintă “activitate intrinsecă”, însă poate bloca ocuparea receptorului de către A, așadar este un antagonist. Substanța B are o “poziție” intermediară. Legarea sa la receptor se va solda doar cu jumătate din eficacitatea posibilă, respectiv “activitatea intrinsecă”.

Efectul maxim al substanței B, determinat de ocuparea tuturor receptorilor de către B, este situat astfel doar la jumătatea nivelului efectului determinat de A. Datorită “activității intrinsece” reduse, B poate fi numit drept agonist parțial. Ocuparea receptorilor de către B împiedică legarea lui A și, implicit, inducerea efectului lui A, care ar fi dublu față de cel al lui B.

Spre deosebire de cazul ocupării receptorilor cu antagonistul C, legarea lui B de receptori induce un anumit efect (chiar dacă nu este un efect maxim). Așadar, în comparație cu un antagonist adevărat, B mai poate fi numit și antagonist parțial. Deci transformarea sau transducția ocupării receptorilor în efect nu trebuie să se supună neapărat regulii “totul (A) sau nimic (C)”;

se presupune că există o posibilă “activitate intrinsecă” permanentă a cărei finalitate se obține prin intermediul unor substanțe fără “activitate intrinsecă” maximă.

Acțiunea substanțelor a căror “activitate intrinsecă” se situează între limitele minimă și maximă, poate fi, după caz, parțial agonistă sau parțial antagonistă.

2. Antagoniștii

Antagonist este considerată substanța care dacă este administrat înainte sau concomitent cu administrarea agonistului va diminua sau aboli răspunsul agonistului. Antagonismul este permanent, ireversibil sau non-competitiv, dacă intensitatea va rămâne neafectată în prezența unei concentrații crescânde de agonist. Antagonismul unui medicament față de capacitatea de generare a răspunsului, a unui alt medicament este un răspuns negativ care poate fi și el redat prin curbele doză-efect.

În prezența unui antagonist competitiv (unul care acționează prin competiție cu agonistul pentru același set de receptori, la nivelul cărora are o rată a eficacității egală cu zero) nivelul efectului produs de un agonist se reduce, astfel încât efectul maxim anterior se poate obține doar prin creșterea concentrației agonistului peste valoarea anterior necesară.

În termenii teoriei ocupării, antagonistul competitiv dă impresia că reduce afinitatea agonistului, însă nu i-a diminuat eficacitatea.

Teoria ocupării prevede că seria de curbe doză-efect ale unui agonist, fiecare trasată în prezența unei concentrații constante de antagonist competitiv, rămân paralele însă pornesc din ce în ce mai departe de axa concentrațiilor, cu fiecare mărire a concentrației antagonistului. Acest fapt se produce mai ales în cazul nivelurilor mici ale concentrației antagonistului (figura 3.2.a).

Prin definiție, antagonismul este non-competitiv atunci când, în prezența unui antagonist, agonistul nu mai este capabil să producă efectul maxim, indiferent de creșterea concentrației sale. În această situație, curbele doză - efect ale agonistului în prezența unei concentrații treptat crescânde de antagonist vor deveni progresiv mai puțin înclinate, iar efectul maxim posibil va scade pe măsură ce concentrația de antagonist crește serial. Într-un antagonism non-competitiv propriu-zis, afinitatea rămâne nealterată deoarece originile curbilor doză - efect rămân mai mult sau mai puțin fixe, însă eficacitatea aparentă a agonistului este diminuată pe măsură ce crește concentrația de antagonist (figura 3.2.b). Dacă creșterea concentrației agonistului reduce sau chiar depășește antagonismul, atunci antagonismul poartă denumirea de temporar, reversibil sau competitiv. În organism, antagonismul non-competitiv nu este de obicei strict permanent ci este într-un anumit sens reversibil, însă la o rată care depinde doar de rata de decuplare a antagonistului de pe receptor. Această rată este independentă de prezența agonistului.

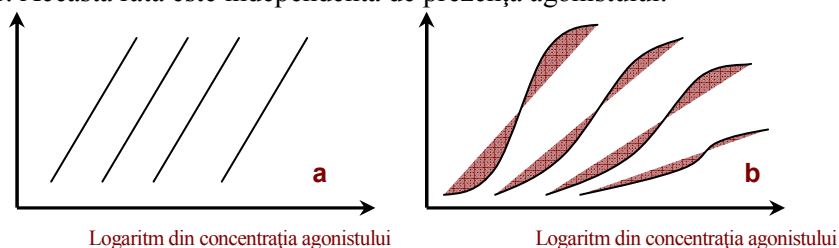


Figura 3.2. Efectul creșterii concentrației antagonistului în cazul antagonismului competitiv (a) și non – competitiv (b)

Nu este ieșit din comun atunci când sunt studiate interacțiunile dintre agonist și antagonist, prin intermediul curbelor doză-efect, pe un interval larg al concentrațiilor antagonistului, ca un antagonism care la început pare a fi competitiv, să îmbrace o formă non-competitivă (pe măsură ce crește concentrația antagonistului). Aceasta se întâmplă, de exemplu, în cazul antagonismului *atropinei* asupra răspunsului contractil indus de acetilcolină pe ileon izolat de cobai.

O explicație a acestui fenomen sugerează un antagonism *inițial competitiv* (ca urmare a cuplării covalente a antagonistului la receptor) care devine *irreversibil*, reducând astfel populația de receptori liberi. De asemenea este explicabil, prin presupunerea că antagonismul este întotdeauna *non-competitiv* (deoarece antagonistul nu este înlocuit de agonist) cu toate că, primele curbe doză-efect aveau caracteristicile unui *antagonism competitiv*. Ceea ce se întâmplă este că antagonistul ocupă o proporție crescândă de receptori, însă în primele faze lasă un număr suficient de receptori liberi pentru ca un agonist puternic să atingă un grad de ocupare fracțională suficient de mare pentru a transmite un stimul maxim țesutului respectiv.

Doar atunci când antagonistul blochează o proporție mare din receptorii liberi, capacitatea agonistului de a produce efectul maxim se diminuează și, de aici înainte, va scade cu fiecare creștere a concentrației antagonistului (fig.5.3.).

Această reversibilitate este de obicei mai întârziată decât în cazul antagonismului competitiv. Un exemplu de antagonism non-competitiv față de acetilcolină este acela produs în joncțiunea neuromusculară de un medicament depolarizant.

Reducerea competitivă sau non-competitivă a răspunsului la un agonist sunt tipuri ale **antagonismului farmacologic**. Administrarea unui al doilea medicament, cu scopul modificării structurii primului, reprezintă cazul tip al **antagonismului chimic**.

Utilizarea chelatanților în toxicologie oferă o metodă de îndepărtare a agenților potențial periculoși din organism (ex: EDTA – NaCa îndepărtează plumbul, iar penicilamina îndepărtează cuprul). Se cunoaște și o formă de **antagonism fizic**.

De exemplu, **adsorbanții** (cum este cărbunele medicinal, colectează forma liberă a unor toxice din intestin.

Tipul de răspuns produs depinde de funcționarea normală a locației la care proprietățile moleculare ale medicamentului îi permit acestuia să persiste, să se acumuleze și să se cupleze. În prezent se susține că activitatea tuturor celulelor este modulată de stimuli detectați la suprafața lor.

Interacțiunile antagoniste pot surveni la cuplarea pe receptorii celulari sau în diferite procese enzimatic (ex. sulfamidele sunt antagonizate competitiv de APAB sau de substanțele cu structură chimică asemănătoare ce derivă din acest compus, procaina, anestezina; administrarea concomitentă a unui antibiotic bacteriostatic și a unui bactericid reprezintă un antagonism medicamentos).

Antagonismul medicamentos clinic poate fi clasificat ca fiind:

a. Direct, posibil atunci când două sau mai multe substanțe acționează în sens contrar, dar asupra aceluiași obiectiv morfologic. De exemplu:

- musculatura circulară a irisului poate fi paralizată de către *atropină*, instalându-se midriaza, în timp ce

- *ezerina* acționează asupra aceleiași musculaturii determinând stimularea ei și instalarea, în final, a miozei).

b. Indirect, realizabil atunci când substanțele cu activitate contrară acționează asupra unor obiective morfologice diferite. De exemplu:

- *pilocarpina* contractă pupila prin stimularea musculaturii circulare a irisului, în timp ce

- *adrenalina* dilată pupila acționând, de această dată, asupra musculaturii radiare a irisului).

În funcție de **intensitatea acțiunii farmacodinamice** se cunoaște un antagonism:

a. Unilateral, atunci când una din substanțele active antagonice are o activitate farmacodinamică mai intensă. Este situația cea mai obișnuită în terapeuica veterinară (de obicei *substanțele deprezoare* posedă o activitate mai puternică decât a celor excitante);

b. Bilateral, când substanțele antagonice au activitate la fel de intensă.

Aceste două tipuri de antagonism mai sunt denumite și antagonism fiziologic sau farmacodinamic.

Tot antagonism este și cel **fizic** și cel **chimic**, forme care apar de obicei în urma unei reacții fizice sau chimice directe (agonist - antagonist), când anumite medicamente se întâlnesc în organism (ex: EDTA are capacitatea de a fixa metale grele, acizii în contact cu alcalii în stările de acidoză ale tubului digestiv, albuminele în contact cu sărurile metalelor grele, tаниnul în prezența alcaloizilor etc.).

Un caz particular poate fi cel al ambivalenței farmacodinamice când două substanțe care posedă mai multe însușiri farmacodinamice pot fi atât antagoniste cât și sinergice. De exemplu:

- *papaverina* este sinergică cu morfina când este vorba de analgezie, dar este cu acțiune antagonică asupra sfincterelor digestive pe care morfina le contractă, iar
- *papaverina* le relaxează;
- *narcotina* și *morfina* sunt sinergice ca activitate asupra durerii, dar sunt antagonice în ceea ce privește acțiunea asupra centrului respirator, pe care narcotina îl stimulează, iar morfina, dimpotrivă, îl deprimă).

Organismul ca un “tot unitar” primește “informații” din exterior și interior, administrarea de medicamente fiind un “stimul” reglat prin *feed-back*.

Administrările excesive de *corticoizi* deprimă major corticosuprarenala.

Rezultatul va fi depresia hipotalamo-hipofizară care va avea ca rezultat depleția corticotropinei. Odată cu scăderea concentrației sanguine de corticoizi, secreția corticotropinei va fi reluată.

Când unele medicamente “deprimă” sistemele fiziologice, substraturile morfologice dependente se vor adapta, în prima fază prin accentuarea funcționalității în cazul suprimării administrării medicamentelor respective, mecanismele de compensare rămânând prezente. Acest mecanism, deja prezentat, se cunoaște și sub denumirea de *rebound* (en. = ricoșeu) și este întâlnit în cazul abinenței la unele medicamente (droguri).

În afară de antagonism fizic și chimic, considerate și de tip farmaceutic, antagonismul (după unii autori) mai poate fi clasificat și în antagonism **biologic**.

Acesta la rândul său se poate subîmpărți în:

1. *Antagonism competitiv*
2. *Antagonism non-competitiv*
3. *Antagonism funcțional*
4. *Antagonism fiziologic*

3.3.2.3. Antagonismul competitiv

Acest tip de antagonism se va produce când agonistul și antagonistul acționează asupra aceluiași receptor efector. Antagonistul se va lega reversibil în situsurile specifice și poate fi “gonit” de agonist conform regulii cantitative (termenul de “gonire” este clar, dar nu într-un totu corect).

Moleculele agoniste nu pot să gonească antagonistul de pe receptor fără nici un impediment, pentru că disocierea complexului antagonist - receptor se produce independent de prezența moleculelor agoniste.

De abia după producerea disocierii agonistul concurează cu antagonistul pentru reocuparea receptorului liber. În evaluarea relației receptor – medicament sunt esențiale afinitatea și activitatea intrinsecă (adică “atracția” dintre receptor și medicament precum și capacitatea receptorului stimulat de a determina efecte farmacodinamice).

Agonistul posedă ambele calități enunțate mai sus, în timp ce antagonistul va poseda afinitate doar față de receptor și va bloca efectul agonistului (ex: acetilcolina va acționa asupra receptorilor specifici muscarinici (M) sau nicotinici (N) determinând efecte a-adrenomimetice (asupra receptorilor alfa) sau alfa-adrenomimetice (asupra receptorilor alfa), histamina, de exemplu, activează receptorii H₁ și H₂). Antagonismul competitiv este:

- *specific,*
- *reversibil*
- *reciproc.*

3.3.2.4. Antagonismul non-competitiv

Spre deosebire de antagonismul competitiv se înțeleg sub denumirea de “non-competitive”, diferite mecanisme antagoniste. Un număr important de agonisti nu pot depăși această formă de antagonism. În această situație antagonistul nu se va fixa pe același receptor cu agonistul sau va acționa pe zone diferite ale receptorului. Acest tip de antagonism nu prezintă specificitate între agonist și antagonist (neexistând analogie structurală).

De exemplu, situarea unui farmakon eficace din punct de vedere antagonist în apropierea unui receptor poate induce o modificare a structurii stereospațiale specifice a receptorului respectiv, astfel încât agonistul nu se mai potrivește perfect la situs, iar efectul său va fi diminuat (antagonism alosteric).

Punctul (momentul) de acțiune al antagonistului noncompetitiv se poate situa și după momentul cuplării agonistului cu receptorul și poate să interfereze lanțul de reacții: cuplare la **receptor - excitație - efect**.

Ca **non-competitive** se pot percepe și antagonismele în care se formează o legătură ireversibilă (covalentă) între antagonist și situsurile specifice sau nespecifice (ex. cuplarea organofosforicelor la colinesterază). Faza de legare ireversibilă poate fi influențată doar competitiv. Antagonismul non-competitiv este de mai multe feluri:

Inhibarea stimulanzilor

Unele medicamente cu efect puternic blocant, nespecific, inhibă acțiunea farmaconilor stimulanzii pentru anumite efecte De exemplu:

- *papaverina* antagonizează serotonina,
- *histamina* sau *acetilcolina* prin relaxarea musculaturii netede contractate (mecanismul miotrop) și nu, cum era de așteptat, la nivelul receptorilor specifici;
- efectul convulsivant al *stricninei* se poate contracara prin blocarea nervilor motori cu anestezice locale sau prin blocarea joncțiunilor neuro-musculare cu curarizante.

Inhibarea alosterică

Se referă la modificări care au loc în preajma receptorului (consecutiv cărora conformația spațială a acestuia se va modifica). În această situație, agonistul fie nu va mai acționa, fie nu se va mai putea produce decât o interacție parțială a acestuia cu receptorul. În general acest tip de inhibiție se petrece la *nivel enzimatic*.

Fixarea prin legături covalente

Este tot un tip de antagonism non-competitiv, poate fi considerată și fixarea prin legături puternice (covalente) pe receptorii farmacologici. Aceste procese sunt în mare parte cu caracter ireversibil (ex: anticolinesterazicele).

3.3.2.5. Antagonismul funcțional

În această situație există o condiție: agonistul și antagonistul posedă capacități funcționale în puncte diferite ale celulei, însă efectele diferite se manifestă în același organ, de exemplu *histamina - noradrenalina* (în presiunea arterială). În acest caz agonistul și antagonistul acționează pe receptori diferiți ai aceluiași organ.

Este vorba, de fapt, de o acțiune ca agoniști pe diferiți receptori în sens contrar. De exemplu:

- interacțiunea dintre grupurile *bacteriostatic – bactericid*; primul grup împiedică multiplicarea bacteriană, în timp ce al doilea interferează și împiedică faza de creștere bacteriană, sau
- *histamina* contractă musculatura netedă bronșică, în timp ce izoprenalina va relaxa (prin mecanism β -adrenergic) aceeași musculatură, acționând asupra acelorași receptori (histaminergici).

Este important de reținut că, formal, curbele de activitate concentrațională ale antagonismului funcțional și noncompetitiv pot fi identice.

3.3.2.6. Antagonismul fiziologic

Când un medicament reduce efectul altuia prin inducerea unui răspuns contrar, prin activarea unui alt tip de receptori, vorbim de antagonism fiziologic. De exemplu:

- medicamentele antihistaminice blochează farmacologic acțiunea *histaminei*, însă efectele histaminei pot fi realizate fiziologic și de către adrenalină.
- *insulina* și efectul ei hipoglicemic va fi antagonizată de către corticosteroizi, diureticele tiazidice și hormonii tiroizi.
- în *tratamentul intoxicațiilor*, absorbția continuă de substanță din tractul gastrointestinal poate fi uneori prevenită prin transformarea toxicului într-o formă insolubilă. Condiția în această situație este : reacția chimică dintre părți (toxic - antidot), care poate avea loc și independent de organism (ex. heparină + protamină = *coagulare*, mercur + dimercaptopropanol = *previne intoxicația*).

Antagonismul fiziologic este diferit de cel funcțional pentru că agonistul și antagonistul acționează asupra unor țesuturi diferite (ex: creșterea debitului cardiac poate fi contracarat de substanțele hipotensoare, care vor reduce rezistența periferică). Pentru înlăturarea efectelor adverse și toxice ale medicamentelor (prin supradozări), recunoașterea tipurilor de antagonism sunt foarte importante, antagonismul putând evolua și determina incompatibilitățile de diverse tipuri (farmacodinamice, de administrare etc.).

3.4. Reacții nedorite la medicamente

În tratamentele curente din păcate uneori pot apare reacții nedorite la medicamente. Acest fapt reclamă cunoașterea lor temeinică, adesea viața pacienților noștri stând în cunoașterea lor.

Când se instituie un tratament observarea pacienților consecutiv tratamentelor este esențială, efectele reacțiilor adverse sau secundare putând fi înlăturate la timp.

Din acest considerent reacțiile adverse suspecte vor trebui semnalate către sistemul de farmacovigilență, care la rândul său după centralizarea datelor despre un anumit medicament le va da publicității spre informarea tuturor.

3.4.1. Reacțiile adverse și secundare

OMS definește general efectele secundare și reacțiile adverse și secundare ca fiind:

Orice răspuns vătămător care apare ca urmare administrării unui medicament neintenționat și care apare la doze folosite pentru profilaxia, diagnosticul sau terapia uzuală.

În acest context s-a definit și noțiunea de limită de siguranță a unui medicament care

este dată de indicele său terapeutic (IT):

$$\text{i.T.} = \frac{\text{Doza letala 50\% asupra animalelor de laborator}}{\text{Doza eficienta 50\% asupra animalelor}}$$

Cu cât acest indice este mai mare, cu atât medicamentul va fi mai sigur.

Făcând o nuanțare:

Reacțiile adverse sunt efecte nedorite, neașteptate și chiar periculoase, declanșate consecutiv unei posologii inadecvate administrată la animale, adesea însoțite de reacții imunitare (vezi fig. 3.3.).

În medicina veterinară frecvența reacțiilor adverse este mai redusă ca în medicina umană dar dezvoltarea fără precedent a pieței medicamentului veterinar face tot mai probabilă instalarea mai frecventă a acestor reacții.

De asemenea între reacțiile adverse și reacțiile secundare sunt diferențe, semnificative:

Un efect secundar este un efect așteptat, dar nedorit, urmare a terapiei normale, adesea legat de activitatea unui anumit farmakon asupra unor locuri de acțiune, altele decât pentru care s-a administrat medicamentul.

De exemplu efecte secundare sunt: slăbiciunea musculară prin depleția potasiului consecutiv administrărilor diuretice, depresia asociată cu terapia cu antihipertensive, anorexia

avansată după tratamentele cu digoxină, distrugerea mucoasei orale la animalele care au fost tratate cu citotoxice, neliniștea și hiperpneea consecutiv tratamentelor cu steroizi.

Pielea este un emonctoriu adesea afectat de efectele secundare. De exemplu penicilinele și sulfamidele degranulează celulele mastoide situație care va duce la descărcarea histaminei.

Terapia imunosupresivă va atrage după sine o vindecare mult mai lentă a plăgilor, alopecie, și creșterea susceptibilității față de piodermatitele secundare. În general reacțiile de sensibilizare sunt nepredictibile și adesea nelecodelate cu activitatea farmacologică a medicamentelor și vor deveni tot mai grave cu cât sunt mai persistente, crescând astfel șansa apariției reacțiilor încrucișate.

Cel mai adesea efectele secundare sunt urmarea dozelor mărite sau a terapiei de durată, descrescând odată cu întreruperea tratamentelor.

Semnele efectelor secundare și toxicitatea medicamentelor pot fi anticipate prin examen paraclinice și vor fi tratate în funcție de semnele clinice semnalate.

Ca orientare, identificarea unui efect secundar se va face ținând cont de următoarele semne care pot fi identificate după tratamente:

Semne nervoase:	Semne digestive
<ul style="list-style-type: none">- depresie,- manie,- hipermotilitate,- confuzie,- colaps.	<ul style="list-style-type: none">- mucoase uscate,- halenă- reflux esofagial,- nosee și vomă,- constipație,- diaree.
Semne dermatologice:	Paraclinic:
<ul style="list-style-type: none">- inflamație pruriginosă,- prurit,- fenomene eruptive, urticarie,- fotosensibilizare	<ul style="list-style-type: none">- anemietrombocitopenie

De exemplu un *câine* care manifestă mișcări necontrolate de pedalare ca urmare a terapiei cu sulfamide va fi sedat, un câine care vomită consecutiv terapiei cu glicozide digitale va fi combătută cu fluidoterapie. Unele efecte secundare pot să se manifeste discret neatrăgând atenția în mod deosebit.

De exemplu *digoxinul* la câine poate determina tulburări de vedere și depresie mai ales dacă este asociat cu hipercalcemia sau hipokaliemia, în aceste situații fiind necesară detoxifierea organismului.

Neomicina de exemplu, acționează prin scăderea ratei de absorbție a digoxinei prin distrugerea florei specifice absorbției

În general efectele secundare predictibile sunt semnalate în fișele medicamentelor, apariția altora noi trebuind să fie întotdeauna raportate la Serviciile de Farmacovigilență județene prin completarea formularelor specifice.

Reacțiile adverse la rândul lor sunt categorisite în diferite moduri. Unul recunoscut de majoritatea autorilor este de a clasifica aceste reacții după modul apariției. Astfel:

- **reacții adverse amplificate** (efect amplificat al medicamentului) (**Tip A**)– ele sunt comune și previzibile sunt legate de mărirea dozei și nu determină mortalitate mare.

De exemplu efectul crescut al unui medicament datorită pacientului hipoproteinic, amplificarea efectului insulinei de către steroizii anabolici, etanol, fenilbutazonă, salicilați, tetraciline. Activitatea atropinei va fi amplificată de către antihistamine, benzodiazepine și procainamidă.

- **reații adverse bizare – alergice (Tip B)** sunt neprevizibile și nu sunt corelate cu doza. Mortalitatea înregistrată poate fi mare (reacțiile specifice sunt: urticaria, simptomele eczematoforme și șocul anafilactic).

- **reații adverse de tip cronic (Tip C)**, acestea sunt urmarea terapiei de lungă durată, cel mai cunoscut exemplu fiind sindromul Cushing iatrogen, produs de utilizarea pe durată îndelungată a prednisolonului la câine.

- **reații adverse amânate (Tip D)** care apar la o perioadă îndelungată de timp după administrarea medicamentelor. Acestea apar de obicei chiar și după câțiva ani de la administrările de medicamente (de exemplu apariția carcinoamelor, și teratogenității),

- **reații adverse consecutive întreruperii terapiei (Tip E)**, sunt reacțiile cauzate cel mai adesea după întreruperea bruscă a unor tratamente care ar trebui întrerupte treptat. Cel mai cunoscut exemplu este întreruperea bruscă a tratamentului cu fenitoină și insuficiența adrenocorticală după terapia cu prednisolon.

În prezent, la animale, se apreciază o frecvență a reacțiilor adverse de 5 – 8%. Din punct de vedere practic, în medicina veterinară, cele mai frecvente sunt reacțiile adverse de tip:

- *toxic;*
- *idiosincrazic;*
- *alergic;*
- *mutagen – teratogen;*
- *cancerigen.*

În ultima perioadă, la unele specii de animale (câine, cal, pisică) s-au identificat reacții adverse de tip **toleranță** (la câinii și porcii “vamali” pentru depistarea narcoticelor) și **dependență**. Punctul maxim al reacțiilor adverse este intoxicația medicamentoasă din acest considerent, atitudinea medicului veterinar va fi respecta un plan de management al reacției adverse care va însemna:

- *menținerea funcției respiratorii,*
- *menținerea parametrilor circulației,*
- *menținerea homeostaziei termice,*
- *menținerea nivelurilor fluidelor și electrolitilor,*
- *eliminarea medicamentelor prin lavaj, emeză, sau eliminarea activă,*
- *inactivarea medicamentului absorbit,*
- *corectarea tulburărilor metabolice.*

3.4.1.1. Reacțiile adverse de tip toxic

Supradozarea medicamentelor duce aproape întotdeauna la fenomene toxice. Acestea sunt manifestate prin tulburări funcționale și mai apoi viscerale care pot avea evoluții letale.

Reacțiile toxice apar în general în cazul supradozării medicamentelor cu indicele chimioterapeutic mic (ex: *chimioterapice, antihelmintice, purgative, diuretice*), care administrate,

depășesc adesea efectul primar sau pot fi determinate și de către fenomene care nu derivă din efectul primar (ex: afectarea organului auditiv și vestibular de către antibioticele aminoglicozidice)

De obicei fenomenul este semnalat la produsele apărute mai demult pe piață (ex: Florosilul la porc nu se admite a fi administrat în apă sau hrană umedă datorită toxicității mărite a florosilului în apă (1:25); santonina în parazitoze la porc, Neguvonul oral în nematodoze la cal etc.).

Doza totală la care apare **efectul toxic** al medicamentelor nu poate fi cuantificată cu mare precizie, toleranța individuală a animalului sau speciei putându-se situa în limite foarte largi în funcție de vârstă și funcționalitatea organelor de metabolizare și eliminare (în special funcția hepatică și renală).

Toleranța individuală diferită față de anumite efecte toxice este valabilă pentru toate substanțele. Un individ poate prezenta o slabă toleranță față de un anumit tip de medicament dar și o toleranță ridicată față de alt farmakon.

Un exemplu clasic de reacție toxică pentru medicina umană dar și veterinară (mai ales la animalele de companie) este reacția *Jarrich - Herxheimer* bazată pe efectul produs de endotoxinele eliberate de un număr mare de microorganisme care mor sub acțiunea antibioticelor. Reacția nu se poate produce în absența infecției bacteriene și nu trebuie să conducă la abandonarea tratamentului cu antibiotice.

În cazul în care este anticipată probabilitatea unei astfel de reacții, terapia se va începe (în mod contrar uzanței) cu doze mici.

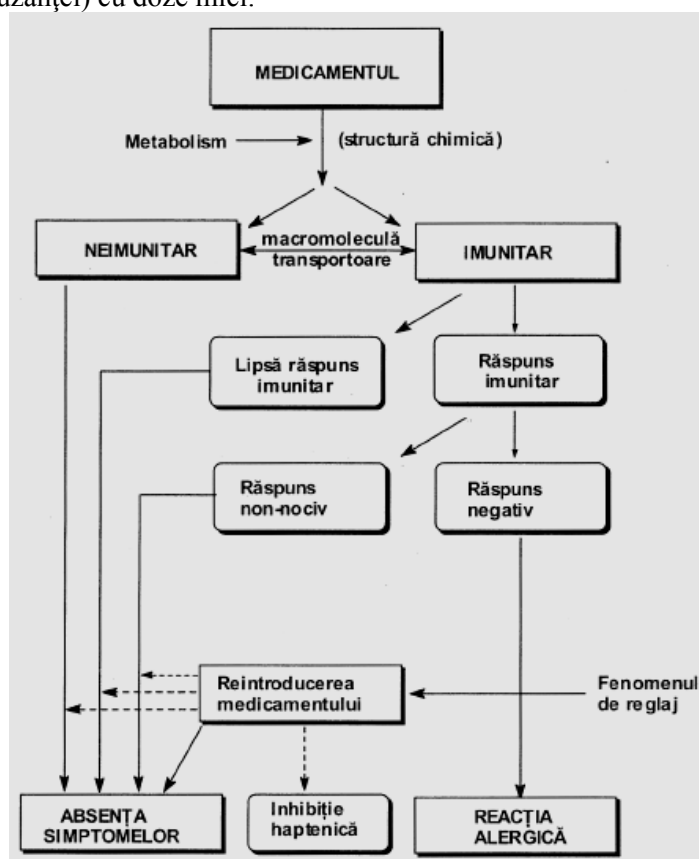


Figura 3.3. Răspunsul imunitar contra unui medicament
 (după Mihăilescu, 1980)

În general *metaboliții bacterieni* sunt considerați toxine primare, dar acestea pot conduce și la sensibilizări de tip alergic.

În anumite circumstanțe, antiinfecțioasele pot *modifica flora bacteriană* ubicuitară și astfel să determine suprainfecții sau chiar declanșarea unor boli infecțioase (efect întâlnit mai ales în cazul antibioticelor cu spectru larg).

Aceasta va necesita intervenția măsurilor de *antidotism*, care vin să combată, să anihileze substanțele toxice necunoscute (antidoturi generale) sau cunoscute (antidoturi specifice) pătrunse în organismul animal.

a. Efectele neurotoxice

Antibioticele pot fi adesea neurotoxice. De exemplu, *betalactaminele* și *polimixinele* pot da stări de hiperexcitație și convulsii. Cele mai cunoscute efecte neurotoxice sunt cele de la nivelul acustico-vestibular, tulburările acustice fiind urmarea afectării perechii a VIII-a, vestibulo-cochleare, de nervi cranieni, produse de aminoglicozide (streptomycină, kanamicină și neomicină) iar cele vestibulare (produse de gentamicină, streptomycină și kanamicină).

Polimixinele și *cloramfenicolii* pot afecta nervul optic și vor scădea astfel acuitatea vizuală.

Acidul arsanic poate determina efecte neurotoxice grave asupra nervului optic.

Derivații barbiturici, în doze mari (Barbital, Ciclobarbitol, Fenobarbital, Pentobarbital, Inactin, Medinal etc.), pot avea activitate puternic deprimantă asupra sistemului nervos central. La nivelul țesutului nervos s-a observat o scădere a consumului de oxigen de până la 50% și o acțiune la nivelul bulbului (centrul respirator și termoreglator), unde se poate instala hipoxia.

Se pare că acești produși au acțiunea legată de inhibarea lanțului respirator mitocondrian unde este blocată metabolizarea oxidativă a flavoproteinelor.

Neurolepticele fenotiazinice deprimă SNC.

Clorpromazina poate inhiba (reversibil) acetilcolinesteraza și poate potența efectele toxice ale hipnoticelor, curarizantelor, erbicidelor, etanolului etc.

Rezerpinele, *alcaloizii de Rauwolfia* (Serpasil), sunt deprimanți ai SNC, au efecte hipotermizante și hipotensive (mecanism central și periferic) potențând activitatea hipnoticelor și narcoticelor.

Butirofenonele (haloperidolul, droperidolul, azaperona) dau o acțiune mai intensă decât a fenotiazinicelor legată de hipertermie și sindrom extrapiramidal și potențează acțiunea barbituricelor, narcoticelor și benzodiazepinelor.

Tranchilizantele difenilmetanice (hidroxizina, benactizina) deprimă centrul respirator din SNC. De asemenea, poate avea acțiune *m-colinolitice* (cu efecte cardiovasculare și digestive). Ele de asemenea potențează activitatea barbituricelor și opiaceelor. Efectele hidroxizinei sunt amplificate de către fenotiazinice.

Tranchilizantele carbamice (meprobamatul) în doze mărite pot exacerba activitatea miorelaxantă și să deprime SNC. Deprimă de asemenea centrul respirator și instalează paralizia musculaturii respiratorii. Hipnoticele sunt potențate de Meprobamat.

Benzodiazepinele (Diazepam, Clordiazepoxid) deprimă sistemul nervos central, și afectează vederea. Benzodiazepinicele potențează acțiunea deprimantelor SNC, evoluțiile ulterioare fiind grave, urmate chiar de moarte.

Amfetaminele (excitante corticale) sunt excitante puternice ale SNC la animale, în doze uzuale, atenuază senzația de oboseală și măresc rezistența la efort fizic, dar uzul îndelungat cu doze crescute poate duce la instalarea epuizării și stării de oboseală: după încetarea fazei de stimulare inițială, poate avea loc deprimarea centrilor vitali, datorită funcționalității mult inferioare a celulelor nervoase. Amfetaminele potențează activitatea antidepressivelor triciclice.

De asemenea, induc o *hipoactivitate* accentuată adrenomimetică (de aproximativ 100 de ori mai mică comparativ cu adrenalina).

Excitanții corticali purinici (cafeina, teobromina, teofilina) în doze mărite afectează SNC excitându-l.

Dozele toxice depind foarte mult de sensibilitatea individuală, fiind cuprinse, de exemplu, între 100-175 mg/kg la câine sau 75-150 mg/kg la pisică.

Excitanții medulari și bulbari (stricnina) excită reflectivitatea medulară, determinând scăderea pragului de excitabilitate, situație care va antrena declanșarea unor răspunsuri exagerate (ex: convulsii). În același timp stricnina blochează neuronii intercalari în activitatea lor de control a răspunsurilor.

La nivelul bulbului, cel mai adesea are loc deprimarea centrilor vitali, iar la nervii periferici acțiunea va fi de tip curarizant (datorită scăderii cronaxiei).

Dozele letale în cazul stricninei sunt în funcție de specie fiind de 10 ori mai mici în cazul administrărilor parenterale. Sensibilitatea este în ordine:

- 0,5 mg/kgc la *bovine și cabaline*;
- 0,75 mg/kgc la *câine*,
- 1 mg/kgc la *om și porc* și
- 2 mg/kgc la *pisică*.

Picrotoxina (excitant SNC) este puternic excitant al bulbului și mezencefalului. De asemenea, picrotoxina excită formațiunile colinergice.

Analgezicele narcotice (opiul, morfina) pot acționa prin excitații ușoare urmate apoi de deprimare puternică a centrului respirator, hipotermie și mioză.

Creșterea toleranței la morfina este urmarea modificărilor cantitative în biotransformare și adaptării semnificative în răspunsul receptorilor și adaptarea centrilor nervoși la doze repetate (ex: toleranța la animale față de morfina poate fi de aproximativ 10 ori peste dozele letale la indivizi normali).

Animalele tinere sunt mult mai vulnerabile la acțiunea morfinei, dar o dată cu vârsta (prin consolidarea barierei hemato-encefalice), rezistența la morfina crește. Din acest considerent și dozele considerate toxice sunt foarte variabile (ex: doza letală la câine, în funcție de vârstă, variază i.v., s.c. între 110-220 mg/kgc comparativ cu dozele de la porc 20-50 mg/kgc).

Derivații acidului salicilic, într-o primă fază prezintă o activitate excitantă asupra SNC, urmată apoi de o acțiune deprimantă.

Derivații pirazolonici (aminofenazona, fenilbutazona) pot deveni toxici pentru SNC.

b. Efectele hematotoxice

Unele antibiotice administrate în doze mari acționează direct prin mecanism medulotoxic (altele, în doze mici, pot fi hematotoxice) (ex: cloramfenicolul în doze mari produce deprimarea măduvei spinării și inhibarea hematopoezei).

Tulburările de tip hematotoxic se pot recunoaște prin:

- *anemie* (chiar aplastică la *cloramfenicol*³, *streptomycină*,
- *leucopenie* la cloramfenicol și novobiocină,
- *granulocitopenie* și *agranulocitoză* la cloramfenicol și ristocetină,
- *trombocitopenie* la rifampicină și novobiocină).
- *hemoliza* poate fi determinată de novobiocină și rifampicină.

³ Cloramfenicolul este deja interzis în uzul veterinar în țara noastră la animalele de rentă.

Sulfamidele sunt puternic hemolizante și methemoglobinizante, tulburările hematologice fiind urmarea deprimării medulare. Tulburările hematologice cele mai frecvente sunt: leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, manifestate clinic prin anemie severă.

Dintre chimioterapice, *nitrofurantul* și *furazolidona* se știe că dau cele mai frecvente efecte hematotoxice (trombocitopenie și agranulocitoză). Diateza hemoragică este frecvent întâlnită consecutiv folosirii furazolidonei în avicultură.

Benzodiazepinele (Diazepamul, Clordiazepoxidul) produc tulburări hematologice de tipul eozinofiliei, anemiei și trombocitopeniei.

Dozele mari de *acid salicilic* la câine induc anemie prin suprimarea eritropoezei, hipotrombinemie și tulburări de coagulabilitate.

Consecutiv distrugerii mucoasei gastrice se produc ulcerații și hemoragii gastrice. Indirect, eliberările de histamină vor determina creșterea acidității și vasodilatație locală. Tulburările hemoragice se pot constata și la pleoape și mucoase (edeme prin mecanism alergic).

Aspirina produce tulburări de coagulabilitate la nou-născuți. De aceea nu se administrează în ultima săptămână de gestație.

Fenacetina (derivat paraminofenolic) poate determina methemoglobinemie (metaboliți comuni cu anilina), formarea de sulfhemoglobină și, în final, anemie hemolitică. În administrările care se fac la subiecți cu deficit enzimatic (în special glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza) se produce adesea methemoglobinemie și hemoliză masivă, chiar exitus.

Paracetamolul determină aceeași activitate ca fenacetina, dar acțiunea methemoglobinizantă este de 2-3 ori mai mică.

Fenilbutazona în exces determină hemoragii, reactivarea ulcerelor gastrice, tulburări hematologice.

c. Efectele dermatotoxice

Sulfamidele pot induce efecte toxice nedorite destul de frecvent (în general după utilizări îndelungate, 1-2 săptămâni se poate înregistra prurit intens, eritem, dermatite exfoliative, edeme angioneurotice – în special peteșial și purpuric) care pot da reacții anafilactice grave.

Meprobamatul poate determina, în doze mărite, manifestări cutanate profunde de natură alergică.

Morfina determină erupții, urticarie, prurit.

Aspirina determină hipersensibilitate și reacții cutanate, edeme etc.

Aminofenazona și *fenilbutazona* produc, în doze crescute, manifestări alergice cutanate.

d. Efectele hepatotoxice

Antibioticele acționează hepatotoxic prin mecanisme de citoliză (ex: oxitetracilinele, clortetracilinele), steatoză (ex: tetraciline) sau colestatic (streptomycină, rifampicină, tetraciclina).

Acidul arsanilic, un chimioterapic utilizat frecvent în combaterea dizenteriei porcului și a numeroase enteropatii de la porc și păsări – produce chiar și la doze terapeutice ușor mărite (300-400 mg/kg furaje) grave efecte hepatotoxice.

Chimioterapicele în exces vor circula în țesuturi, mai ales la nivelul hepatocitelor, depășirea dozelor inducând: enterită, pareze și chiar paralizii la suine.

Carbamații tranchilizanți (Meprobamatul) pot afecta morfo-funcțional țesutul hepatic.

Diazepamul (benzodiazepinele) produce tulburări hepatice inițial șterse dar care se accentuează în cazul tratamentelor repetate cu doze mari.

Acidul salicilic este periculos în administrări la pisică, specie la care determină hepatita toxică și leziuni gastrice (ex: doze de 30 mg/kgc, timp de mai multe zile a determinat la peste jumătate din indivizi, hepatită toxică).

Fenacetina și *paracetamolul*, în doze mărite și timp îndelungat pot produce necroza hepatică (după o evoluție gravă).

Aminofenazona și *fenilbutazona* pot deveni hepatotoxice și să determine stază biliară, icter colestatic.

e. Efecte toxice respiratorii

Hipnoticele în doze crescute, pot induce hipoventilație cu evoluție către apnee. De asemenea, modificările parametrilor fiziologici respiratorii pot antrena bronșite și bronhopneumonii. La nou-născuți tulburările respiratorii sunt întotdeauna grave.

Fenotiazinicele pot deprima centrul nervoși respiratori și să inducă paralizia la nivel traheo-bronșic.

Analgezicele narcotice deprimă centrul respiratori la excitantul fiziologic (CO₂) și produc spasmul musculaturii bronhiolice, adesea urmat de exitus.

f. Efectele nefrotoxice

Acestea sunt semnalate la aproximativ 40% din **antibiotice** (în special la oligozaharide și polipeptide). Acestea realizează concentrații renale de 10-50 ori mai mari decât uzual la nivel sanguin, fiind astfel afectată ultrafiltrarea glomerulară și reabsorbția tubulară.

Manifestările clinice cele mai frecvente sunt: *albuminuria*, *cilindruria*.

Cea mai mare nefrotoxicitate dintre antibiotice este provocată de: *kanamicină*, *neomicină*, *bacitracină*, *gentamicină* și *polimixine*.

Tulburările din sfera renală determinate de sulfamide sunt recunoscute prin colici severe și sunt consecutive afectării nefronului (leziuni tubulare).

Paraclinic, efectele nefrotoxice produse de sulfamide sunt identificate prin hematurie, cristalurie și albuminurie.

Derivații barbiturici pot induce insuficiență renală, urmare a deshidratării și a șocului, moartea putându-se înregistra prin stop respirator (la 1-3 zile după administrări). Când evoluțiile sunt mai îndelungate pot apare complicații pulmonare. În cazul administrării la subiecți cu tulburări renale (manifestate hormonal) se poate înregistra retenția urinară.

Morfina și *opiul* scad diureza prin stimularea eliberării de hormon antidiuretic.

Derivații acidului salicilic determină dezechilibru hidroelectrolitic (hipokaliemie) asociat cu acidoza metabolică (asociată cu apariția corpilor cetonicici prin perturbarea ciclului acizilor carboxilici) și instalarea insuficienței renale funcționale.

Fenacetina poate determina efecte nefrotoxice în cazul tratamentelor de durată. Principalele modificări sunt: nefrita interstițială, necrozele papilare, pielonefrită consecutiv activității iritante a metaboliților la nivelul glomerulului.

Nefrita abacteriană, prin asocierea factorului bacterian, devine nefrită bacteriană.

g. Efecte toxice cardio-circulatorii

Grupul medicamentelor barbiturice poate induce tahicardie, hipotensiune chiar (în formele grave) căderi de tensiune și starea de șoc (în special consecutiv hipoxiei). De asemenea, în cazul anesteziei generale, pe lângă hipotensiune și tromboflebite se poate înregistra prelungirea acțiunii hipnotice.

Consecutiv activității substanțelor m-colinolitice și alfa-adrenolitice în exces, se poate instala tahicardia și în final hipotensiunea. De asemenea, se poate instala insuficiența respiratorie acută (consecutivă hipoxiei), mecanismul datorându-se inhibării oxido-reducerilor mitocondriale (în special a citocromoxidazei)

Tranchilizantele difenilmetanice determină, în asocierea cu anticoagulantele dicumarinice, manifestări hemoragipare, hipotensiune și tahicardie.

Tranchilizantele carbamice pot deveni toxice cardio-vasculare producând hipotensiune arterială. În evoluțiile grave se poate înregistra insuficiența circulatorie acută ca urmare a hipovolemiei și scăderii funcționalității miocardice. Uneori se poate constata deprimarea hematopoezei.

Stricnina în doze mărite, acționează asupra centrilor autonomi ai cordului.

Morfina determină hipotensiune consecutiv deprimării centrilor cardiovasculari și capacității histamino-eliberatoare a morfinei.

h. Antidotismul

Este suma măsurilor utilizate pentru anihilarea toxicelor pătrunse în organism, precum și a efectelor acestora.

Substanțele folosite în combaterea efectelor nedorite, toxice, ale acestor substanțe poartă denumirea de antidoturi.

Acestea pot fi reprezentate de o singură substanță sau de un amestec de substanțe, acțiunea lor bazându-se pe incompatibilitățile ce se stabilesc în raport cu substanța toxică (Tabelul 3.14).

În funcție de specificitatea lor față de toxice, antidoturile se clasifică în:

- *antidoturi generale* - cu o sferă mai largă de acțiune folosite atunci când nu se cunoaște cu exactitate substanța care a provocat intoxicația;
- *antidoturi speciale (specifice)* - care sunt bine stabilite pentru fiecare substanță toxică în parte și care se folosesc ori de câte ori natura intoxicației este cunoscută cu exactitate.

În cadrul antidotismului se integrează și o serie de măsuri preliminare, generale sau specifice, menite să ducă la îndepărtarea cât mai rapidă a substanțelor toxice neabsorbite încă în organism, precum și eliminarea celor care au fost deja absorbite.

Astfel, medicul veterinar va lua următoarele măsuri:

- pentru toxicele care acționează la nivelul **pielii** sau al **mucoaselor** aparente se fac spălături cu apă sau apă și săpun, locul ștergându-se cu vată, tifon, pânză.

Trebuie avut în vedere că nu în toate cazurile se pot face spălături cu apă și măsurile luate trebuie să fie în concordanță cu natura toxicului.

Astfel:

- în *arsurile cu fenoli*, spălăturile cu apă vor agrava acțiunea fenolilor, ei fiind combătuți cu succes de folosirea unui ulei vegetal sau al alcoolului;

- substanțele ajunse în **stomac** se vor îndepărta prin spălături gastrice sau substanțe vomitive (la carnivore și suine);

- pentru toxicele ajunse deja în **intestin**, se vor utiliza purgative care să grăbească tranzitul și evacuarea produșilor insolubili care apar (dar care ar putea pune în libertate substanțele toxice care se absorb, producând efecte grave pentru organism).

Alegerea purgativului se va face cu atenție pentru a nu face asocieri care să favorizeze absorbția substanței toxice.

- în cazul în care toxicul a ajuns deja în **organism**, utilizarea de diuretice ar putea grăbi eliminarea lor pe cale renală. Acțiunea antidoturilor se bazează, în general, pe:
 - incompatibilități fizico-chimice asupra substanțelor care nu au fost încă absorbite în organism;
 - incompatibilități farmacodinamice pentru cele care au difuzat deja în diferite țesuturi și organe.
- În tabelul 3.14 sunt redate cele mai utilizate antidoturi generale.

Tabelul 3.14.

Antidoturi generale
(sinteză Cristina)

Tipul antidotului	Compoziție și preparare	Acțiune	Mod de utilizare
Antidotul universal	cărbune activat – 2p, oxid de magneziu (calcinat) – 1p, tanin – 1p: se iau 10 g și se adaugă până la 1.000 ml apă caldă, amestecându-se bine	în intoxicații cu: metale grele, alcaloizi, acizi, arseniați și heteroizi	sub formă de breuvaj sau cu sonda: 500-1.000 ml la A.M.; 100-200 ml la A.m.; 10-20 ml la a.m.; cu evacuarea stomacului prin spălături sau vomitive
Cărbune activat	cărbune activat 10 g în amestec cu o soluție 3% de sulfat de sodiu în apă	în intoxicații cu: alcaloizi, toxice diverse	oral: 1.000 – 2.000 la A.M., 200 – 500 la A.m., 100 – 200 la a.m., cu evacuarea stomacului prin spălături în termen de cel mult o oră
Apă albuminată	8 albușuri de ou în amestec cu 1.000 ml apă (albuminați)	în intoxicații cu: sărurile metalelor grele, acizi, baze	oral: 3.000 – 4.000 la A.M., 800 – 1.000 A.m., 200 – 500 ml a.m., cu evacuarea stomacului prin spălături
Lapte	se folosește numai degresat (acționează prin albuminele conținute)	în intoxicații cu: sărurile metalelor grele, acizi, baze	oral, indiferent de cantitate, cu evacuarea stomacului prin spălături
Apă saponată	se dizolvă 7,5 g săpun în 1.000 ml apă (precipită)	în intoxicații cu: sărurile metalelor grele, în special în intoxicațiile acute cu sulfat de cupru, acizi	la fel ca la apa albuminată, cu evacuarea stomacului prin spălături
Taninul	se dizolvă 10 g acid tanic la 1.000 ml apă (precipită)	în intoxicații cu: sărurile metalelor grele, alcaloizi (cu excepția morfinei) și heteroizi	oral: 1.000-2.000 ml A.M. 300-500 ml A.m. 50-150 ml a.m.
Oxidul de magneziu	se suspendă 30-50 g oxid de magneziu la 1.000 ml apă. Se agită bine înainte de utilizare, (neutralizează, precipită)	în intoxicații cu: arseniți, arseniați	oral: 2.000-3.000 ml A.M. 500-1.000 ml A.m. 150-200 ml a.m.
Soluția apoasă de iod iodurat (sol. Lugol)	iodură de potasiu 1,0 g iod metalic 0,5 g apă până la 1.000 ml (precipită)	În intoxicații cu: alcaloizi	oral: 500 – 1000 ml A.M. 100 – 200 ml A.M. 50 – 100 ml a.m. cu evacuarea stomacului prin spălături
Soluția de Acid picric	acid picric 1 g apă până la 1.000 ml	În intoxicații cu: alcaloizi	oral: foarte amar se evacuează imediat prin spălături stomacale substanța fiind foarte toxică
Antidot pt. sărurile metalelor grele	într-un recipient se dizolvă sulfat feros 15 g în 100 ml apă. Într-un alt recipient se prepară suspensia formată din 40 g oxid de magneziu și 20 g cărbune activat. Cele două preparate se vor amesteca în momentul utilizării	în intoxicații cu: săruri ale metalelor grele	oral: cu evacuarea stomacului prin spălături

În afară de antidoturile generale se cunosc și câteva **antidoturi speciale** dintre care enumerăm:

Antidotum arsenici – constituit din două soluții ce se vor amesteca în momentul utilizării și acționează prin precipitarea arseniților și arseniaților ca săruri insolubile:

1. Soluția formată din 90 g Fe_2Cl_3 în 220 ml apă
2. Suspensia formată din 14 g MgO în 250 ml apă

Doza: 1-2 lingurițe la câine; 1-4 linguri la porc (la fiecare 10-15 minute). După fiecare administrare se va produce voma.

D.M.P. (*dimercapto, 2-3-propanolul; B.A.L.*), antidot specific în intoxicațiile cu arsen sau compușii acestuia. Acționează prin grupările tiolice din compoziția sa, de aceste grupări legându-se As, scutind astfel blocarea funcțiilor tiolice ale enzimelor din organism. D.M.P.-ul s-a dovedit activ și în intoxicațiile cu Pb și parțial în cele cu Bi, Sb, Fe.

E.D.T.A. (*Edetamina*) sub forma compusului calcic este indicat în intoxicațiile cu Pb. Compusul cu cobalt are rezultate bune în intoxicațiile cu acid cianhidric sau cu sărurile acestuia.

Tiosulfatul de sodiu ($S_2O_3Na_2 \cdot 5H_2O$) este foarte indicat în cazul intoxicațiilor cu acid cianhidric (acesta fiind transformat în acid sulfocianic, de aproximativ 200 de ori mai puțin toxic).

Glucoza are și ea activitate în intoxicațiile cu HCN dând compuși mai puțin toxici.

P.A.M. (*alfa piridil aldoxin N-metil-iodura*) antidot specific în intoxicațiile cu substanțele organo-fosforice, prin activarea colinesterazei blocate de către toxic.

Numărul antidoturilor specifice constituie o listă foarte lungă, fiecare substanță toxică având unul sau mai multe antidoturi specifice, de studiul lor în detaliu ocupându-se toxicologia veterinară, care prin datele acumulate, prin problematica variată și vastă pe care o tratează și-a lărgit și îmbogățit permanent conținutul dovedindu-și pe deplin utilitatea, ea fiind știința care se ocupă cu “studiul substanțelor toxice și ale intoxicațiilor, incluzând cauzele și mecanismul de acțiune al toxicelor în organism, simptomele, modificările morfopatologice și mijloacele de prevenire și combatere a intoxicațiilor”^(Danielescu, 1995).

i. Idiosincrazia (*idios = propriu; sincrazis = amestec*)

Correspunde intoleranței congenitale, caracterizându-se prin răspunsuri calitative modificate consecutiv administrării unui anumit medicament. Variația intoleranței este expresia disipării biologice. Deocamdată cauzele sunt de neexplicat în majoritatea cazurilor.

Idiosincrazia a fost comparată eronat cu alergia medicamentoasă dar, în cazul idiosincraziei, nu avem de a face cu reacții alergice de tip antigen – anticorp ci cu unele proprietăți somatice degenerative. În acest mod se ajunge la o reacție la o substanță, chiar de la prima administrare a sa și nu după o prealabilă sensibilizare (cazul alergiei). De asemenea, simptomele de intoxicație idiosincrazică sunt diferite de cele de *tip alergic*.

Acest tip de incompatibilitate se datorează unor particularități genetice, cel mai adesea datorită unei deficiențe de tip enzimatic. Acestea pot interfera degradarea metabolică a substanței medicamentoase (ex: *nitrofurantoina* poate provoca anemie hemolitică datorită deficitului de glucozo – 6 – fosfat din eritrocite).

Succinil-colina, chiar și în doze mici poate provoca apnee, în cazul unor animale cu colinesterază plasmatică “*atipică*”. Din această cauză inactivarea currelei de exemplu se desfășoară foarte lent, punând în pericol viața animalului.

Cel mai cunoscut exemplu de instalare a efectelor toxice idiosincrazice este în cazul categoriilor de tineret (prematuri și nou-născuți) la care pot apare efecte toxice, chiar letale, datorită absenței ontogenice a unor enzime în cazul administrării *sulfamidelor* (icter hepato-celular) și *cloramfenicolilor* (așa-numitul “*sindrom Grau*” întâlnit la animale și la om, manifestat prin colaps cardio-circulator letal). Toxicitatea înaltă a cloramfenicolului la nou-născuți este legată de eliminarea pe cale renală: timpul de înjumătățire la adulți al cloramfenicolului este de 4 ore, în timp ce același timp pentru nou-născuți este de 24-30 ore (prematurii elimină cloramfenicolul și mai lent).

La adulți cloramfenicolul este eliminat parțial nemodificat și parțial glucuronoconjugat. Glucuronoconjugatul este mai puțin toxic, este filtrat glomerular dar poate fi parțial resorbit tubular.

La categoriile de animale nou-născute, foarte tinere sau premature, capacitățile de filtrare glomerulară sunt diminuate la 30-50% față de capacitățile adultului. În acest fel este ușor de înțeles de ce resorbția masivă a cloramfenicolului la nivel tubular nu conduce la încetinirea eliminării (deoarece este compensată de eliminarea pe cale secretorie a cloramfenicolului conjugat).

Faza de glucuronoconjugare este foarte scăzută la nou-născuți.

Această lipsă este dată de activitatea foarte scăzută a glucurono-transferazei din ficatul nou-născutului. În cazul administrării sulfamidelor la nou-născuți este destul de frecvent icterul hepato-celular care este explicat pe baza activității foarte reduse a glucurono-transferazei din ficat și a ratei scăzute a bilirubinei care poate fi eliminată direct pe cale biliară. În acest timp bilirubina liberă va crește declanșând icterul neonatal și hepato-celular (probabil, sulfamidele vor elibera bilirubina cuplată cu albuminele).

3.4.2. Alergia medicamentoasă

Numeroase substanțe active, cu toate că nu sunt antigeni, pot determina reacții alergice. Acestea vor fi mediate de cele mai multe ori prin anticorpi umorali (Ig) care vor conduce la reacția antigen – anticorp.

Este de fapt un răspuns alterat față de un medicament, care este rezultatul unei expuneri anterioare și implică mecanisme imunologice.

Reacții alergice pot provoca medicamentele cu structură proteică dar și compuși care sunt capabili de cuplare cu proteinele și care astfel declanșează reacții de tip antigen – anticorp (ex: *acidul penicilamic* poate cupla cu peptidele, sulfamidele, dextranii pot declanșa reacții de tip alergic datorită formării de complexe cu proteinele).

Substanțele se comportă ca o haptena care se cuplează la o moleculă albuminică proprie organismului și se comportă ca un antigen.

Procesul poate avea loc și la suprafața eritrocitelor, trombocitelor și granulocitelor, în acest caz, haptena (prin cuplare) transformând o componentă a membranei în antigen. Acesta, la rândul lui, stimulează producerea de anticorpi care persistă mai mult timp. Adică organismul își menține capacitatea ca la un nou contact cu haptena să sintetizeze instantaneu anticorpii (fig. 3.4.).

Dacă administrarea haptenei este continuată (adică o reexpunere), aceasta se va lega din nou la suprafața celulară și va forma antigenul care va reacționa cu anticorpul (această combinare la suprafața celulei va conduce la liza celulei).

În locul haptenei primare în reacție mai pot intra și substanțe active modificate sau metaboliții acestora care sunt răspunzătoare de așa-numita alergie de grup de medicamente (ex: sulfamidele, betalactaminele, benzotiadiazinele).

În medicina veterinară alergia medicamentoasă se instalează mai frecvent după aplicări topice pe tegumente și mucoase și după administrările orale și mai rar consecutiv administrărilor injectabile.

Reacțiile alergice eliberează însemnate cantități de histamină și serotonină și poate fi recunoscută după următoarele indicii:

- *reacțiile apar doar la o parte din indivizi;*
- *răspunsul organismului este sub forma unei reacții severe (chiar și la doze mult mai mici de medicament administrat);*
- *reacțiile înregistrate sunt diferite de eventualele efecte obișnuite;*
- *se poate constata o perioadă inițială care precede reacția violentă;*
- *investigația paraclinică poate evidenția prezența anticorpilor circulanți la animalele sensibilizate în prealabil;*
- *testele cutanate (patch-test) pot demonstra reacția pozitivă față de medicamentul testat (ex: testul de scarificare pentru penicilină poate evidenția hipersensibilitatea anafilactică la speciile de agrement).*

Din punct de vedere clinic și paraclinic, alergia medicamentoasă poate fi identificată prin erupții cutanate, prurit și urticarie, fenomene astmatiforme, modificări hematologice, edeme (angioneurotice), reacție febrilă, șoc anafilactic, dermatite (reacții alergice tardive) (Tabelul 3.15.).

Tabelul 3.15.

Medicamente răspunzătoare de reacții alergice frecvente

(Sinteză Cristina)

Substanța activă	Manifestarea clinică /paraclinică	Mecanism
Aspirina	Urticarie generalizată, edem angioneurotic	anticorpi IgE
Penicilinele	Șoc anafilactic, anemie hemolitică	anticorpi IgE, IgE/IgG
Digitoxina, Novobiocina, Chinina	Trombocitopenie	IgE/IgG
Aminofenazona, Ampicilina, Sulfamide	Agranulocitoză, exantem morbiliform	Tip celular
Săruri de argint sau aur	Eritrodermie, febrilitate	Tip celular

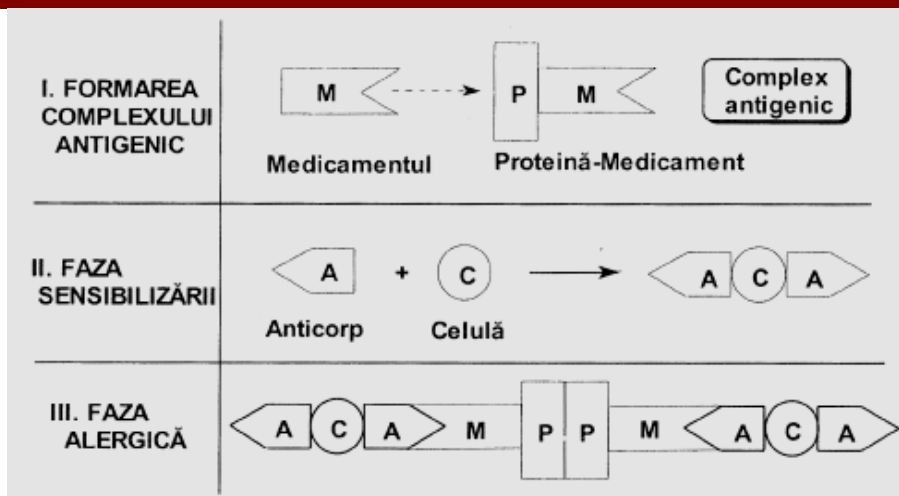


Figura 3.4. Mecanismul simplificat al alergiei medicamentoase
 (după Dragoș și Plauchitiu, 1978, modificat Cristina)

Gravitatea reacțiilor alergice este mai mare în cazul administrărilor parenterale (putându-se ajunge chiar la șoc letal).

Simptomele asociate reacției alergice pot apare imediat sau abia după 7-14 zile (în cazul bolilor serice cu hipertermie, artrite, glomerulonefrite etc., ca rezultat al unei diproporții între cantitățile de antigeni și anticorpi).

În situația în care antigenii și anticorpii sunt în cantități echivalente, se pot forma macrocomplexe care pot fi eliminate prin fagocitoză. În condițiile în care antigenii se află în cantități mult mai mari, atunci se formează complexe antigen – anticorp mici, cu potențial patogen.

Această stare se poate atinge foarte ușor prin administrarea continuă de medicament, ceea ce va conduce la menținerea unui titru ridicat de antigen (în timp ce capacitatea de sinteză a anticorpilor va fi depășită). Semnul clinic distinctiv al alergiei la antibiotice, febra, este adesea confundată cu starea febrilă infecțioasă și va fi tratată în continuare cu antibiotice, mărinđ și mai mult riscurile administrării (ex: tratamentele cu peniciline).

Reacțiile alergice la antibiotice sunt foarte legate de doza și durata administrărilor, efectele fiind mult mai intense după tratamente îndelungate, iar repetarea medicației duce la creșterea riscului de instalare a alergiei.

Majoritatea reacțiilor de sensibilizare alergică la antibiotice sunt urmarea impurităților din procesul de fabricare al antibioticelor cât și a toxicității specifice antibioticelor și compușilor de descompunere.

În general, reacțiile alergice la antibiotice se instalează rapid (la 10–30 minute după administrare), șocul anafilactic tratându-se cu antihistaminice, cortizoni, oxigenoterapie și noradrenalină (i.v.). În afară de starea febrilă, starea de alergie medicamentoasă mai poate fi recunoscută după: tulburările respiratorii, modificările hematologice, cardiovasculare, cutanate și edemul glotic.

Se cunosc farmaconi care pot provoca boala serică (alfa-metil-Dopa), (ambele reacții, atât cea imediată cât și cea întârziată fiind foarte asemănătoare cu cele provocate de antigeni: albumine, polen etc.). În această subcategorie amintim: reacțiile cutanate ca urmare a fotosensibilizării sau ale sistemului hematopoetic, febra sau artritele alergice.

3.4.2.1. Fotoalergiile medicamentoase

Tot în categoria alergiilor medicamentoase trebuie amintite și fotoalergiile (denumite și “*lucite*”, “*fotodermatoze*”⁴ sau “*actinodermatoze*” alergice) produse de substanțele active fotoreactive sub influența radiațiilor.

Din punct de vedere farmacologic, interesează doar mecanismul fotoalergic produs de medicamente.

Încercând o definiție:

Fotoalergia este totalitatea reacțiilor de fotosensibilizare care apar printr-un conflict fotoantigen sau fotoalergen – fotoanticorp.

Formarea fotoalergenilor

Procesul este influențat de mai multe mecanisme. Explicațiile și teoriile legate de instalarea fotoalergiei sunt foarte numeroase, și depășesc cadrul acestei lucrări, toți autorii fiind de acord că substanțele fotoreactive sunt substanțe complexe care măresc reactivitatea pielii la radiațiile U.V. sau vizibile, cuprinse între 290 și 790 nm.

Aceste substanțe au o compoziție chimică diferită și pot fi de origine:

- *animală,*
- *vegetală,*
- *minerală sau*
- *farmaceutică.*

După Longhin și col.⁽¹⁹⁷²⁾ fotoalergenul s-ar forma în două moduri:

a. substanța reactivă cu rol de prohaptenă, sub acțiunea luminii, se va transforma într-o haptenă (prin oxidare). Aceasta se va combina cu o proteină și va forma un antigen (fotoalergen sau fotoantigen);

b. substanța fotoreactivă, sub forma unei prohaptene, se combină cu o proteină și formează un proalergen care, sub acțiunea luminii, se transformă în antigen. Mecanismul prin care se produce fotosensibilizarea pielii este unul **fotodinamic** sau **fotoalergic**.

Unele dintre substanțe au acțiune mixtă (când spectrul de absorbție corespunde cu spectrul de acțiune (iradiere) ele acționează prin mecanism fotodinamic).

Dacă nu există concordanță între cele două spectre ele acționează fotoalergic. Potențialul fotoreactiv al unei substanțe este legat de structura sa chimică, structurile aromatice fiind mult mai active decât cele alifatiche (mici modificări ale diferiților radicali pot să facă să dispară sau să apară activitatea fotoreactivă)^(Longhin, 1972).

În general, moleculele care sunt capabile să inducă fotosensibilizări sunt capabile să absoarbă energia fotonilor (înaltă) a radiațiilor U.V. și vizibile (datorită absorbției selective a radiațiilor vizibile, multe dintre aceste substanțe fiind colorate).

Majoritatea substanțelor au o structură cu trei inele benzenice dispuse linear (cele dispuse în unghiuri au activitate mult mai redusă) și greutatea moleculară $GM = 310 - 430$. Multe sunt fluorescente și pot forma radicali liberi cu ușurință.

Unele sunt alergeni de contact (produc dermatite de contact), altele sunt carcinogene. Unele (cele fotodinamice) pot ucide culturile fungice (ex: *Candida albicans*) prin procese

⁴ Mecanismul fotodermatozelor are la bază un:

- **mecanism fototoxic** (fototraumatismul) care are la bază un efect fotochimic și care apare prin acțiunea directă a U.V.;
- **mecanism fotoalergic**, care are la bază un mecanism imunologic (antigen - anticorp).

fototoxice^(Longhin, 1972). Substanțele fotoreactive cu importanță în medicina veterinară sunt redate în tabelul 3.16.

Tabelul 3.16

Substanțe și compuși fotoreactivi cu importanță în medicina veterinară
 (Sinteză Cristina)

Substanțe exogene	Externe	Bitionolul, eozina, gudroanele, hexaclorfenul, lavanda, plantele din familia <i>Umbelifere</i> și <i>Rutacee</i> care conțin <i>furocumarine</i> (angelica, bergamotul, căpșunile, coada șoricelului, frâsinelul, morcovul, muștarul, păstârnacul, mărarul, mohorul, păpădia, pătrunjelul, pintenul cocoșului, portocalul, rapița, sunătoarea, teiul, troscotul, țelina, volbura, etc), rivanolul, tripaflavina, sulfamidele, uleiurile volatile, vanilia.
	Interne	Acridina, albastru de metilen, antihistaminicele de sinteză (fenegan, romergan), antipirina, argintul, atebrina, aurul, barbituricele, chinina, chinidina, fenocumarinele, fenotiazinicele, griseoflavină, hematoporfirina, neoxazolul, PAS-sodic, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametininul, sulfanilamida, sulfapiridina, tetraciclinele
Substanțe endogene		Rezultă din metabolismul viciat (dintre care cele mai numeroase sunt porfirinele și derivații indolici)

După unii autori, microbii, virusurile, fungii, se pot și ei transforma în fotoalergeni care pot produce manifestări cutanate de tip alergic. Reacțiile fotoalergice apar de obicei după contactul cu radiațiile U.V. și cu cele vizibile, indiferent de lungimea de undă și au caracteristicile:

- sunt individuale și apar la animale cu pilozitate și piele în general deschise la culoare;
- reacțiile nu apar la prima iradiere, ci după expuneri succesive;
- perioada de incubație este de câteva zile;
- erupțiile pot să apară la distanță de zona iradiată, fiind sub forma unei erupții alergice de tipul eczemei sau urticariei (fără să lase pigmentări reziduale).

3.4.3. Reacțiile adverse de tip mutagen – teratogen

Unele medicamente veterinare pot provoca mutații (adică modificări definitive ale genotipului). Acestea pot interfera replicarea ADN-ului sau configurațiile cromozomiale (efecte teratogene) (ex: agenții alchilanți au efecte mutagene datorită alterării bazelor azotate pereche sau prin fisurarea cromozomilor). Ca în medicina umană, și în cea veterinară se cunosc medicamente care administrate femelelor gestante (ex: *pirimidona*, *fenitoina*, *cambendazolul*, *parbendazolul*, *albendazolul* la rumegătoare) care pot determina malformații fetale, mai ales în prima parte a gestației. În general aceste malformații sunt traduse prin:

- întârzierea creșterii fetale;
- lipsa vălului palatin, hidrocefalie
- malformații minore sau grave și chiar moarte embrionară;
- malformații ale extremităților (scurtarea oaselor, anomalii scheletice)

Reacții teratogenice la animale au mai fost descrise la: *inhibitorii S.N.C.*, *imunodepresoare (antifolicele)*, *antivitamine (K)*, *fenotiazine*, *diazepam* și *clordiazepoxid*, *morfină*, *heroină*, *meperidină*, *metadonă*, *glucocorticoizi*, *antibiotice (streptomicina, tetraciclina)* etc. *Sulfamidele* sunt de asemenea cunoscute ca substanțe cu potențial teratogen.

3.4.4. Reacțiile adverse de tip cancerigen

Unele substanțe pot favoriza proliferarea procesului canceros.

Ele pot acționa fie la locul administrării, fie la nivelul tractului digestiv (cel mai adesea al ficatului), în cazul administrărilor per os, fie sistemic.

Cancer la animale pot fi provocate de către: *agenții alchilanți, produsele organoclorurate, uretanul* etc. *Fenacetina* poate produce cancerul ureterelor și vezicii urinare, iar fenilbutazona provoacă leucemii.

3.4.5. Reacțiile adverse de tip toleranță (sin. obișnuință)

Toleranța (obișnuința) se poate traduce ca fiind o sensibilitate redusă față de unele medicamente, situație care reclamă creșterea dozei pentru obținerea aceluiași efect terapeutic, ca la un alt individ la care s-a administrat doza uzuală. Modificarea care are loc este de natură farmacocinetică. Medicamentul incriminat nu va ajunge la receptori sau la țesuturile țintă în concentrație activă, identificabilă prin efect clinic.

Toleranța se poate împărți în:

- **toleranță congenitală**, care este legată obișnuit de specie (ex: insensibilitatea iepurelui la atropină (*Atropa belladonna*) datorită capacității atropinesterazelor specifice de a metaboliza alcaloidul);

- **toleranță dobândită** (obișnuința propriu-zisă) care este urmarea unor administrări repetate care vor antrena, cu timpul, răspunsuri farmacodinamice minore.

În general, în cazul celui de-al doilea tip de toleranță la medicamente, efectul diminuat se datorează fie scăderii reacției de răspuns a receptorilor, fie interferării unor sisteme enzimatic.

La animale, acest tip de reacție adversă se poate identifica la: aminele simpaticomimetice (ex: efedrină), vasodilatatoarele colinergice, hipertensive etc. În aceste situații spunem că s-a instalat **tahifilaxia** (gr. *tachis* = rapid, *phylaxys* = protecție), adică toleranța rapidă.

Acest tip de toleranță este, deci, urmarea dezvoltării rapide a capacității de reacție (în sensul diminuării efectelor) în decurs de minute – ore, consecutiv administrărilor repetate. Mecanismul tahifilaxiei în medicina veterinară este încă în studiu, fiind cunoscut pe deplin doar în câteva cazuri experimentale.

De exemplu: *amfetamina* (un simpaticomimetic indirect) va elibera din terminațiunile adrenergice noradrenalina.

Tahifilaxia în acest caz a fost, probabil, depleția noradrenalinei disponibile. Un mecanism oarecum similar s-a identificat și în cazul substanțelor histaminice. Sunt situații în care acțiunea unui medicament poate persista la nivelul receptorilor, dar datorită reflexelor compensatorii, aceasta este estompată. De reținut că fenomenul de tahifilaxie este un proces reversibil.

Un alt tip de toleranță câștigată este **mitridatismul** (de la Mithridate, 132-63 î.Ch., regele grec care, de frica “intoxicației trădătoare” și-a creat obișnuința de a consuma zilnic arsen), adică capacitatea unui organism de a suporta doze crescânde de substanțe cu potențial toxic, fără semne de nocivitate.

Acest tip de toleranță s-a identificat la indivizii care au suportat tratamente îndelungate cu atropină, derivați arsenicali etc. și este fenomenul invers cumulării, **obișnuința** este caracterizată prin efecte din ce în ce mai slabe consecutiv unor administrări repetate.

Din acest considerent, obținerea unor efecte identice reclamă mărirea dozelor.

Obișnuința nu este un fenomen uzual animalelor (cu excepția câinilor vameși), fiind mult mai întâlnită la subiecții umani (obișnuința la heroină, morfină, hipnotice etc.) care, după administrări îndelungate pot suporta doze mult mărite comparativ cu oamenii neobișnuiți.

La alcaloizi, de obicei, obișnuința se instalează prin amplificarea posibilităților organismelor de a inactiva (de obicei prin oxidare) substanța activă respectivă.

Fenomenul de obișnuință este reversibil (prin suspendarea administrării substanței care o provoacă)⁵.

De reținut că schimbarea căii de administrare conduce la pierderea acestei capacități. În medicina umană se cunoaște și o toleranță încrucișată (ex: etilicii devin puțin sensibili la narcotice).

3.4.6. Reacțiile adverse de tipul dependenței

OMS definește **farmacodependența** ca fiind:

”o stare patologică complexă psihică, uneori fizică, rezultată din interacțiunea dintre organismul viu și o substanță medicamentoasă, caracterizată prin modificări de comportament și alte reacții care fac necesară administrarea continuă sau periodică a substanței, în scopul regăsirii efectelor psihice și uneori pentru a evita starea maladiivă rezultată din privare”.

Această stare poate fi însoțită adesea de starea de toleranță, același individ putând să fie dependent de mai multe substanțe active.

Administrarea repetată, cu tendința de a depăși dozele uzuale poate determina **toxicomania** sau **eufomania**.

Probabil acest fenomen se întâlnește și în medicina veterinară, dar nu s-au înregistrat încă semnalări numeroase, decât la animalele special dresate în a identifica drogurile (câinii și porcii) sau mai rar la cabalinele sau alte animale de competiție dopate.

Se pare că toleranța și dependența la unele substanțe active (opioace, morfinice) se datorează inhibiției retrograde a sintezei sau eliberării endorfinelor.

Toleranța ar rezulta din deficitul în endorfine (care vor lăsa un număr în creștere de receptori liberi care vor fixa astfel opioacele).

Când administrarea acestor droguri se suprimă subit, se va instala sindromul de abstenență. În legătură cu acest fapt s-au emis ipoteze cum că unii indivizi sunt predispuși la obișnuința la opioace, tocmai datorită unui deficit genetic în endorfine.

Tot în cadrul reacțiilor adverse poate fi amintită și **farmacotezaurosmoza** prezentă în diferite țesuturi animale. Aceasta constă în acumularea unor substanțe active în țesuturi pentru perioade îndelungate de timp (luni - ani) și care pot antrena sau nu efecte și leziuni grave (hemoragii, scleroze, tumori).

În general la animale localizările sunt: țesutul adipos (ex: insecticidele organoclorurate), tegumente și fanere (ex: arsen, sulf etc.), rinichi (ex: sărurile, în special de calciu), sistemul reticulo-endotelial din ficat și splină (ex: sărurile metalelor grele, sărurile de aur, de fier, polivinilpirolidona (PVP) etc.) și mai rar la nivelul sistemului nervos central (ex: fenitoina).

În tabelul 3.17. sunt redate principalele efecte nedorite și precauțiile care se impun consecutiv terapiei medicamentoase a.u.v.

⁵ Obișnuință pot da: barbiuricele (Barbital, Fenobarbital, Ciclobarbital, Dormital, Inactin, Pentothal etc.), fenotiazinele neuroleptice (Clordelazinul, Levomepromazina, Neuleptilul, Plegomazinul, Romtiazinul, Thioridiazina, Trifluoperazina etc.), carbamații (Meprobamatul), benzodiazepinele (Clordiazepoxidul, Diazepamul), psihoanalepticele beta-feniletilenaminice (Amfetamina), analgezicele narcotice (opiul, morfina, heroina, codeina, hidromorфона).

Tabelul 3.17.

Efecte nedorite și precauții consecutiv terapiei medicamentoase a.u.v.
 (sinteză Cristina)

Substanța activă	Efectul determinat
Acid ascorbic	Iritații gastrice (rar), injecțiile sunt dureroase
Acid boric	Nu se administrează per os sau pe suprafețe denudate mari
Acid nicotinic	Congestii, injecțiile i.v. rapide pot produce colaps, urticarie, prurit
Acidul acetilsalicilic	Posibile hemoragii digestive, reacții de sensibilizare (astm bronșic)
Acidul etacrinic	Tulburări digestive (vomă, anorexie), cu cât pH-ul e mai acid cu atât iritația e mai mare, alcaloza metabolică, tulburarea metabolizării ac. uric
Acidul nalidixic	Nu se dă la găini ouătoare
Adipatul de piperazină	Enterite; nu se administrează la femelele de carnivore gestante, în partea a doua a gestației
Adrenalina	Nu se folosește în afecțiuni cardiace organice, hemoragii majore și edem pulmonar
Albastru de metilen	Cabalinele sunt sensibile
Albendazol	Nu se administrează la animale în prima lună de gestație
Alcool sanitar	Nu se administrează oral sau parenteral - toxic, nu se folosește pentru prepararea tincturilor de iod (favorizează apariția acidului iodhidric)
Aminazină	Nu se indică în hepatopatii și nefropatii, potențează activitatea tiopentalului, morfinei, hexenalului
Aminofenazona	Agranulocitoză alergică, fenomene de excitație nervoasă
Aminofilina (Miofilin)	Injecțiile i.m. sunt dureroase
Amitraz	Depresiuni nervoase. Toxic pentru pești și animale acvatice
Amobarbital (Dormital)	Somnolență, erupții cutanate, nozee, indispoziție generală
Amoxicilina	Nu se recomandă la iepuri, cobai, hamsteri sau la animalele penicilino-sensibile; nu se administrează la păsări ouătoare
Ampicilina	Erupții cutanate la 5% din cazuri, colici, diaree, dismicrobism
Amprolium	Nu este indicat la vițeii destinați reproducției. Nu se administrează simultan cu Pasersan sau furazolidonă
Androgenii	La femele virilizare, la masculi inhibarea spermatogenezei, oprirea creșterii la tineret, favorizează cancerul de prostată
Anestezice locale: cocaină, procaină, lidocaină	Conjunctival pot provoca leziuni corneene, respirator pot provoca fenomne toxice, bronhospasm, erupții alergice
Antibiotice în general	Unele antibiotice - efecte blocante neuromusculare, care pot fi aditive între ele și să potențeze cu relexantele musculare, tradus clinic prin atonia musculară, paralizia mușchilor respiratori, apnee. Dintre acestea: bacitracina, dihidrostreptomicina, gentamicina, gramicidina, kanamicina, paromomicina, polimixina B și vincomicina. Periculoasă asocierea antibioticelor de mai sus cu: relaxanții curariformi, anestezice, barbiturice, procainamidă, prometazină, mecamilamidă, chinidină, citrat de sodiu sau anticolin - esterazice (inclusiv insecticide organofosforice). Surzenia ireversibilă se poate instala în cazul administrării antibioticelor de mai sus concomitent cu diuretice puternice (acid etacrinic sau furosemid), efect anticoagulant. Aproape toate antibioticele, dar în special: cloramfenicolul, kanamicina, neomicina, penicilina sau streptomicina, administrate oral, în doze mărite și timp îndelungat distrug flora bacteriană producătoare de vitamina K, depresând nivelul sanguin al acesteia. Tetracilinele au activitate anticoagulantă, administrarea lor în prezența anticoagulantelor va fi evitată sau efectuată cu precauție.
Antitiroidiene	Deprimarea hematopoezei (granulocitopenie și agranulocitoză), erupții cutanate, febră, icter, tulburări digestive, hiperplazie, hipertrofie
Apramicină sulfat	Produsul nu se recomandă la pisici
Arecolină bromhidrică (Bromarec)	Hipersecreție bronșică, pericol de bronhopneumonii ab ingestis. La câine pericol de vomă (se administrează 1/3 picături tinctură de iod); nu se administrează la animale cu afecțiuni cardiovasculare și în gestația avansată. Simptome digestive, nozee, vomă, semne colinomimetice. A se evita împrăștierea materiilor fecale (se ard).
Atropină sulfat	Disfagie, uscăciunea gurii, dispnee, tulburări de vedere, tahicardie, constipație, tulburări de micțiune
Bacitracina	Toxicitate renală, manifestări alergice (erupții cutanate eritematoase)
Bicarbonat de sodiu	Neutralizarea pH gastric și modificări ale echilibrului acidobazic și imposibilitatea activării pepsinei (întârzierea digestiei, alcaloză, dureri musculare și articulare, tetanie)
Borgal (sulfadoxin)	În timpul tratamentului animalele vor fi adăpate la discreție
Bromfenofos	Se evită la vacile gestante în ultimele 2 luni și la cășectici
Bromocriptina	Induce vomă la cățele
Bromuri	Vomă, greață, constipație, modificări cutaneo-mucoase
Butirofenone:	Sindrom extrapiramidal, spasme musculare (cap și gât) asemănătoare cu cele de natură

Haloperidol, Droperidol, Azaperonă	tetanică, hipertermie, transpirație abundentă, somnolență, durere musculară, hipersecreție sebacee, deshidratare
Cafeină	Tulburări digestive, cardiovasculare, neuropsihice
Caolin	Poate produce constipație
Carbamați (Opigal)	Soluția este anticolinesterazică, iar în caz de inhalare se administrează antidot atropina, niciodată PAM
Carbenicilina	Vezi peniciline+ efecte neurotoxice, tulburări de coagulare, anemie
Cefalosporine	Durere și indurație la locul injectării, manifestări alergice (10-30% din subiecții penicilino-sensibili sunt alergizați la cefalosporine), nefrotoxicitate la cefaloridină
Chimioterapice: nitrofurani, furazolidonă, dimetridazol	Simptome nervoase la păsări, mortalitate, diateze hemoragice la viței (la 20 mg / kgc), diaree, horipilație, fenomene parelice la purcei
Chinidina	Hipotensiune arterială, aritmii, fibrilație ventriculară, mobilizarea trombilor în atriul și apariția de embolii pulmonare sau cerebrale
Chinina	Cefalee, noze, vomă, tulburări de vedere, colici, reacții alergice (rar), erupții cutanate, edem angioneurotic
Ciclobarbitol	Noze, somnolență, erupții cutanate
Ciflutrină	Nu se folosește la animalele de talie mică
Clazuril	Pentru că este insolubil în apă nu se folosește în apa potabilă
Cloralhidrat	Iritații gastrice și rectale, afectarea rinichilor și cordului. Nu se administrează în afecțiuni hepatice, renale, cardiace, circulatorii, la animalele istovite. Nu se folosește anestezic la câini, pisici și mânji sugari
Cloramfenicol	Tulburări gastro-intestinale (noze, vomă, diaree), suprainfecții cu Candida și disbacterioze, erupții alergice, cefalee, anemie
Clorpromazina: Largactil, Plegomazin, Clordelazin	Somnolență, constipație, tahicardie, hipotensiune ortostatică, icter colestatic alergic, tulburări extrapiramidale, facilitează convulsii de tip epileptic, scade libidoul, lactația și determină tulburări de estru
Clortetrazona	(oxitetraclina + cloramfenicol + prednisolon + lidocaină) Nu se recomandă la femele în ultima perioadă de gestație
Clorura de sodiu	Pericol de periflebite, nu se recomandă în hipertensiune și insuficiență renală
Clorura de var	Atacă pielea, textilele și metalele
Cloxacilina	Sensibilizare, noze, vomă, meteorism, diaree
Cocaina	Manie, hipertensiune arterială (vasoconstricție), dispnee, eliberarea de catecolamine, cașexie
Codeina	În doze mărite deprimă respirația, convulsii de origine medulară (rar)
Colimicina	Iritație locală la injectare
Colistin sulfat	Nu se recomandă la iepuri
Combelen	Dereglări termice centrale, insuficiență respiratorie, edeme, prolabări ireversibile ale penisului
Compuși de magneziu	Diaree, iritații intestinale sau leziuni ulcerative, acțiune deprimantă a SNC (datorită ionilor de magneziu)
Cortizonice	Favorizează osteoporoza, cresc glicemia (scade toleranța la glucoză), rețenție sodică, depleție de potasiu, întârzierea vindecării plăgilor (inhibarea reacției mezenchimale), ulcerogene, deprimă secreția de ACTH, tulburări de comportament, hipocorticism (exacerbarea bolii tratate, reumatism steroidian)
Cumafos (Asuntol)	intoxicație, nu se administrează concomitent cu inhibitori de colinesterază sau cu derivați fenotiazinici (ex. tranchilizante)
Dectomax (Doramectin)	Nu se administrează la animalele lactante
Deltametrin (Butox)	Nu se tratează animalele slăbite; după tratament animalele se feresc de acțiunea razelor solare. Toxic pentru pești și albine
Derivați barbiturici	Tulburări neuropsihice, tremurături, somnolență, agitație, vomă, somn profund, comă, transpirații masive, reflexe diminuate sau abolite, hipotonie musculară, hipotermie centrală, prelungirea acțiunii hipnotice
Dexametazonă	Nu în a doua jumătate a gestației sau în boli infecțioase, cardiace sau renale, nu se indică vaccinările (imunosupresor)
Dextroză	Nu se administrează la animalele cu diabet zaharat
Dezinfectant cationic	A nu se asocia cu săpunuri și detergenți anionici (incompatibili)
Diazepam	Tulburări digestive și cardiovasculare, rar anemie, tulburări de vedere, rar erupții cutanate
Diazinon	Nu se vor înbăia animalele însetate sau tineret în vârstă de sub o lună. Păsările, peștii și albinele nu tolerează Neocidolul, antidot: atropină, toxogonin
Digitala	Tulburări cardiace: bradicardie excesivă, bloc atrio-ventricular, tahicardie ventriculară, tulburări digestive: anorexie, noze, tulburări de vedere, convulsii, somnolență
Dihidrostreptomicina	Pot apare dermatite de contact
Dimedrol (epsirantel+pirantel)	Nu se folosește concomitent cu piperazina

Dimetilarseniat de sodiu (cocodilat)	Nu este indicat în insuficiențe cardiace, hepatice și renale
Dionina	Constipație, deprimare respiratorie
Diuretice acidifiante	Manifestări digestive, tulburări de echilibru acido-bazic și hidroelectrolitic, acidoză, afecțiuni renale
Diuretice mercuriale	Acțiune iritantă locală injectate i.v., idiosincrazie, erupții cutanate eritematoase, urticariforme, pruriginoase, tulburări cardio-vasculare, tulburarea echilibrului acido-bazic, hiponatriemie, deshidratare extracelulară, accidente hematologice
Doxicilina	Nu se întrebuițează la viței după înțarcare pentru că acțiunea sistemică a medicamentului este redusă
Ectomin (cipermetrina)	După îmbăiere, eventuale șchiopături. Nu se tratează animalele slăbite sau epuizate; toxic pentru pești
Efedrina	Nervozitate, vertij, palpitații, noze, vomă, anorexie
Enrofloxacin	Nu la cățele și scroafe gestante și lactante, la câini nu se asociază cu teofilină și nici cu antiinflamatoare nesteroidiene; nu se asociază cu cloramfenicol, tetraciline și macrolide. Substanțele care conțin magneziu sau aluminiu diminuează absorbția enrofloxacinului
Ergometrina	Fenomene de ergotism: prurit, parestezii, dureri musculare, tahicardie, hipotensiune sau hipertensiune, vertij, cefalee, vomă, diaree
Eritromicina	Colici abdominale, vomă, diaree, rar hepatotoxic, icter colestatic
Estradiol și estrogeni	Noze, vomă, anorexie, diaree, retenție salină ca rezultat al edemului, feminizare la masculi, sângerări uterine, edem și hiperplazia endometriului, piometru, vertij, icter colestatic, risc tromboembolic, feminizare la masculi.
Eter etilic	Hipersecretor bronșic, vomă, inițial stimulant cardiac, apoi depresor, diminuează tonicitatea și motilitatea tractului digestiv, se interzice la rumegătoare pentru că imprimă miros neplăcut cărnii
Eter iodoformat	Se va împiedica linsul plăgilor și fistulelor tratate cu acesta
Eucaliptol	În doze mari-convulsii
Excitante corticale (amfetamine)	Se manifestă inițial prin uscăciunea gurii, dureri abdominale, vomă, diaree, agitație, tulburări de micțiune, tremurături, hiperreflectivitate, tahicardie apoi hipotensiune, comă convulsivă, colaps cardio-vascular
Excitante purinice (cofeina, teofilina, teobromina)	Dozele mari determină apariția simptomelor gastro-intestinale (vomă, diaree, rar hemoragii), tremurături, tahicardie, insuficiență circulatorie (deshidratare poliurică), tahipnee, poliurie
Extract parotidian	Vomă, febră, apatie, manifestări cu caracter alergic
Fenacetina	Cianoză, anemie, dispnee, nefrită interstițială (lentă), hiperglicemie
Fenazona (antipirina)	Coriză, urticarie, agranulocitoză, transpirații, vertij, tulburări digestive
Fenilbutazona	Pisica este sensibilă (letală la 40 mg/kgc), noze, vomă, diaree, iritații și ulcere gastrice, necroză renală papilară, supresia măduvei hematogene și anemie aplastică, coleastă și leziuni hepatice parenchimatose, retenția fluidelor și stop cardiac.
Fenobarbital	Tahifilaxie, scăderea apetitului, miros neplăcut al respirației, aspect sabural al limbii, întârzierea tranzitului digestiv, manifestările cutanate nu sunt influențate de medicația antihistaminică și antialergice
Fenotaleina	Reacții alergice rare: urticarie, erupții cutanate, coorații tegumentare (care dispar după tratamente), urina și fecalele se pot colora în roșu
Finadyn	Nu se administrează intrarterial
Flumequinele	Nu se administrează simultan cu trimetoprim, gentamicină, tetraciclină, hidroclortizon și fenilbutazonă. Nu la găinile ouătoare
Flumetazona (Cortival)	Nu se recomandă la femele în ultima parte a gestației, contraindicat în diabet și osteoporoză
Furazolidona	Nu se administrează la palmipede
Furosemid	Noze (rar), în general fără efecte secundare
Gentamicina	Nefrotoxicitate, tulburări vestibulare, acțiune iritantă locală
Gonadotropină corionică	Reacții anafilactice (se tratează cu adrenalina 1%)
Heparină	Hemoragii, tulburări gastrice, diaree, alopecie, reacții anafilactice
Hidrocortizon	Oboseală, spasme musculare, tulburări de pigmentație, edeme, echimoze, hiperhidroză, tahicardie, hipertensiune arterială
Hormon gonadotrop	Accidente anafilactice
Inhibitori de anhidrază carbonică (Ederen, Acetazolamină, Diamox)	Tulburări digestive (rar), noze, vomă, inapetență, tulburarea echilibrului acido-bazic (hiperkaliurie și hipokaliemie), tulburări renale (litiază), rare manifestări alergice, parestезia feței și extremităților, agranulocitoză
Insulina	Reacții hipoglicemice prin supradozare, atrofii și distrofii ale țesutului gras, reacții alergice generale sau locale
Ivermectina	Se interzice administrarea injectabilă la cal. Sensibilitate de specie la câine și pești
Kanamicina	Nefrotoxicitate, neurotoxicitate, rar erupții eritematoase
Ketamina	Depresie respiratorie
Lavacol	Nu se folosește în perioada estrală

Levamisol	Nu se administrează la animalele cu stare generală deteriorată; nu se asociază cu pirantelul. Anxietate, frisoane, sialoree
Levopromazina (Nozinan)	Vezi clorpromazina
Lidocaina	Somnolență, vertij, reacții alergice
Lincomicina hidroclică	Nu se administrează la cai, rumegătoare, iepuri, cobai și găini ouătoare, nu se asociază cu eritromicina
Lobelina	Vomă, hipotensiune, bradicardie excesivă
Lotagen	Distruge obiectele textile și piele
Medicația imunosupresivă	Acțiune citostatică, manifestări hematologice (scăderea elementelor figurate), interferarea metabolismului acizilor nucleici, anemie, trombocitopenie, manifestări digestive (noze, vomă, diaree), stomatite, faringite, esofagite, gastrite (rar), manifestări iritative la tegumente (la derivații alchilanți și azotiperită), manifestări hepatice (colorații icterice) (ciclofosfamida), tulburări enzimice, acțiune mutagenă, teratogenă
Meprobramat	Somnolență, amețeli, tulburări de acomodare vizuală, midriază, accidente alergice, purpură hemoragică, stări febrile, rar hipotermie, hipotonie musculară, comă hipnotică (poate dura 1-3 zile), deprimarea respirației (rar edeme pulmonare), tulburări digestive (vomă, diaree)
Metenamina	Nu se asociază în terapie cu sulfamidele, nu se administrează în insuficiență renală și cistitele acute
Meticilina	Vezi peniciline+nefrototoxicitate și fenomene medulotoxice
Metilandrosteroidol	Fenomene de masculinizare și hipercalemie
Metimazol (Felimazol)	Anorexie, vomă, letargie, excoriații, sângerări, hepatopatie, trombocitopenia, agranulocitoză, leucopenie, corpi antinucleari, eozinofilie
Metronidazol	Noze, cefalee, diaree, somnolență, vertij, congestii nazale, foarte rar leucopenie, cistită, diminuarea libidoului. Administrările i.v. se vor face lent din 8 în 8h. (5ml/minut), nu se asociază cu disulfiram, fenobarbital, fluouracil; atenție la asocierea cu anticoagulantele orale și cimetidină
Monesin	Nu se întrebuițează la pui de înlocuire; la găini ouătoare, rațe, curci și bibilici doza nu depășește 100 ppm; porcii și caii nu vor primi produsul
Morfină	Noze, vomă, scăderea secreției gastrice, diminuarea reflexului de defecare
Natamicină	Animalele nu se expun direct la soare câteva ore, nu se amestecă cu alte medicamente, iar vasele folosite vor fi din plastic
Negamicină	Tratamentele cu negamicină nu trebuie să depășească mai mult de 5 zile, pericol de suprainfecții cu stafilococi <i>Candida spp.</i>
Neguvon	Pericol de toxicitate, abatere, sialoree, timpanism, diaree, colici, mioză, tulburări locomotorii (antidot: atropină + toxogonin)
Neomicina	Neurotoxicitate și nefrotoxicitate, manifestări alergice, modificări ale florii microbiene
Neurolepticele (fenotiazinice)	Tulburări nervoase, somnolență, tremurături, ataxie, convulsii, hipotermie, insuficiență respiratorie, tahicardie, hipotensiune, afectează cristalinel, corneea, retina (clorpromazina determină apariția unor depozite brune în cristalini și cornee care nu afectează vederea și dispar).
Nistatin	Noze, vărsături, diaree, iritații vaginale, reacții alergice
Nitrit de sodiu	Iritații ale mucoasei gastrice, vomă, eructații, cianoză
Nitroxinil	Nu se administrează la animalele slăbite sau se reduc dozele; nu se administrează la păsări ouătoare
Noraminofenazona	Vezi aminofenazona
Novobiocina	Manifestări digestive (vomă, diaree la 2-3 zile după administrare, care dispar după tratament) manifestări alergice (la 10% din subiecți) de mică intensitate, sub formă de erupții cutanate, modificări de culoare a mucoaselor (colorație galbenă)
Oxacilina	Cele de la peniciline+ creșterea GOT serică, albuminurie, hematurie
Oxifuranul	Nu se recomandă la palmipede sau pui sub 3 săptămâni
Oxitocina	Nu se administrează la femele cu distocii prin exces de volum și atunci când cervixul nu este deschis (pericol de ruptură uterină)
Papaverina	Per os noze, vărsături, anorexie, constipație, sudorație, aritmii (i.v.)
Paracetamolul	Contraindicat la pisică
Paromomicina	Nefrotoxicitate și neurotoxicitate, oral, tulburări digestive (iritativ sau dismicrobian), manifestări alergice (rare)
Penicilinele	Manifestări alergice, edem: palpebral, angioneurotic, glotic, șoc anafilactic, ascensiune termică, cutanate, erupții eritematoase, papuloase, durere la locul injectării (la potasică), antibioretistență
Perhidrol	Uzul excesiv duce la atonia plăgilor
Pilocarpina	Hipersalivație, lăcrimare, noze, vomă, colici, dispnee (spasm bronșic)
Pirantel tartrat	Nu se asociază cu alte medicamente (inclusiv organoclorurate)
Polimixinele	Accidente neurologice și renale, iritant local, rar erupții cutanate
Prednison	Vezi corticoizi
Pristamicină	Rar manifestări digestive de tip iritativ: anorexie, vomă, accelerarea tranzitului intestinal

Procaina	Sensibilitate de specie la pisică
Progestativele	În doze mari la femele gestante, virilizarea fătului de sex femel, tulburări digestive
Prometazina	Asemănătoare cu cele ale clorpromazinei, somnolență, poate altera funcțiile hepatice
Propetamphos (Blotic)	Nu se amestecă cu alte antiparazitare, nu se îmbăiază animalele obosite sau însetate
Purgative osmotice	Iritația mucoasei gastrice, interferarea digestiei, colici, fecale apoase sau muco-sangvinolente, deprimarea centrilor respiratori, sedare, apatie.
Rezerpina (neuroleptic, anxiolitic)	Bradycardie, hipotensiune ortostatică, reactivarea proceselor ulcerative vomă, hipotermie, tulburări digestive (hiposecreție, diaree), somnolență, convulsii, erupții cutanate
Rhodovet (antiinfecțios)	Nu poate fi folosit cu medicamente oxidoreductoare
Rifampicinele	Iritația digestivă și manifestările alergice (rar) cutanate
Ristocetina	Neuro și nefrotoxicitate, tulburări hematologice (frecvent)
Ruminol, Rumisan	Nu se folosește în insuficiență cardiacă, peritonite, reticulite traumatice
Salicilat bazic de bismut (săruri de bismut)	Nu se folosesc în cașexie și afecțiuni renale
Salinomicin	Nu se asociază cu Tiamulinul
Scopolamina	Deprimarea secreției salivare, nozee, constipație, tulburări de vedere prin hipertensiune oculară, paralizia procesului de acomodare vederii
Semduramicină	Interzisă a se administra la găini ouătoare
Sintofolin (hexestrol)	Poate provoca scăderea chiar suprimarea lactației. Nu se recomandă în nimfomanie sau chiști ovarieni
Soluțiile de caliu	Administrat sistemic: aritmii cardiace, deprimarea SNC, paloare, perivenos – necroze
Spiro lactona (diuretic)	Tulburări digestive, hemoragii digestive (rar), tulburări hidroelectrolitice (mai ales pentru ioni de sodiu și potasiu), deshidratare extracelulară
Streptomycină	Afectarea aparatului cochleo-vestibular prin acțiune iritantă (periferic), lezarea nucleilor vestibulari (central), manifestări alergice (erupții eritematoase, papuloase urticariforme, pruriginoase), dureri musculare la locul injectării, vomă, fotofobie, febră, dismicrobism
Stricnină	Convulsii dureroase de tip muscular, rigidizări (a mușchilor cervicali și faciali), reactivitate reflexă, deprimarea respirației, apnee (spasmul musculaturii scheletice), exitus. Subiecții care rezistă 10-12h de la declanșarea crizelor au șansa de a trăi (după tranchilizante), nu se recomandă tratamente cu opiacee sau ketamină (deprimă centrul respirator)
Sulfacetamida sodică	Reacții alergice cutanate
Sulfadimidină	Nu se asociază cu substanțe pe bază de sulf sau hexametil-tetraamină. Nu se administrează la găini ouătoare.
Sulfametoxazol	Nu se folosește la nou-născuți și femele gestante, precum și la pisici
Sulfat de magneziu	Nu în constipații, deshidratări sau insuficiențe renale și hepatice
Sulfatiazol	Fenomene alergice, cristalurie
Teofilina	Coronodilatație, iritația mucoasei gastrice, i.v/ vertij, cefalee, fibrilație
Tetraciclina	Nozee, diaree, colică, suprainfecții, stomatite, prurit anal, colorația tegumentelor, oral: disvitaminoze B și K; i.v.: flebite
Tiamulin (Dinamutilin)	Animalele tratate nu vor primi antibiotice ionoforice (Monesin, Lasalocid, Galinomicin, Warazin): încetinirea creșterii, ataxie, exitus.
Tilozina	Nu se administrează la scoafe gestante. Uleiul de susan conținut e iritant
Tiosulfat de sodiu	Nu se administrează injectabil la curci
Tiroida și hormonii	Poate agrava o insuficiență renală preexistentă
Tirotricina	Afectarea cordului
Tranchilizante benzodiazepinice	Pe cale injectabilă lipsită de toxicitate, datorită antagonismului cu detergenții cationici activitatea antibioticului va fi redusă
Tranchilizante difenilmetanice (Hidroxizin, Benactizina)	Evoluție ștearsă, somnolență, suprasedare în doze mari, comă, simptomatologia cardio-vasculară este discretă. În cazul acumulării se crește apetitului, tulburări digestive, modificări cardio-vasculare (hipotensiune ortostatică, rar tahicardie)
Triclorfos (Hipnagal)	Somnolență, hipotonie, tulburări digestive, uscăciunea mucoaselor, stări comatoase, stop respirator, hipotensiune, uneori convulsii
Uleiul de parafină	Cefalee, vertij, simptome de intoxicație
Uleiul de ricin	Scăderea apetitului, anorexie
Vancomicina	Iritant local, stimulent al peristaltismului intestinal, colici
Vitamina A	Nefrotoxicitate (la 1-2 săptămâni după tratament), cofoză, surditate
Vitamina B₁₂ (riboflavină)	La tratamente prelungite: anorexie, cefalee, pierderi în greutate, prurit, alopecie, hepatomegalie, periostite, osteoporoze
Xilazină (Rompun)	Disfagie, aclorhidrie, dermatite, conjunctivite, keratite, anemie
	La iepe și vaci în ultimele luni de gestație poate provoca avort; depresie cardiacă, vomă la câini și pisici (dieta înaintea operațiilor), nu se recomandă în boli respiratorii și uretrale

3.5. Farmacovigilența veterinară

Încercând o definiție a farmacovigilenței:

Farmacovigilența veterinară este operațiunea de înregistrare, urmărire și evaluare sistematică a reacțiilor adverse care apar ca urmare a medicației intempestive cu unele medicamente destinate uzului veterinar.

În accepțiunea generală, menirea principală a farmacovigilenței este monitorizarea constantă a siguranței medicamentelor mai ales după autorizare și este considerată a fi o parte importantă a activităților autorităților veterinare competente sub îndrumarea EMEA.

Agenția primește periodic raporturi din cadrul Uniunii dar și din exteriorul ei în ceea ce privește medicamentele autorizate central și coordonează activitatea legată de siguranța și calitatea produselor medicinale a.u.v.

3.5.1. Sistemul de farmacovigilență european

3.5.1.1. Evoluții

Comisia europeană în luna Octombrie 2001 a publicat propunerile proprii de amendare a legislației care reglementa regimul medicamentelor Reglementarea CE nr. **2309/93** (așa cum am mai arătat, Reglementarea 2309/93 stabilea o procedură de autorizare centralizată pentru produsele medicamentoase de uz uman sau veterinar și a stat la baza înființării EMEA = *European Medicines Agency*) și Directivele **2001/82/EC** respectiv **2001/83/EC**).

Aceasta a realizat noile reglementări ghid privind farmacovigilența pentru produsele de uz uman și cele de uz veterinar în respectul noilor reglementări legislative ale UE, Reglementarea (EC) Nr. **726/2004**, **Directiva 2004/27/EC** și **Directiva 2004/28/EC**, (cea care amendează vechea directivă a UE 2001/82/EC: *Community code relating to veterinary medicinal products*), în ideea armonizării legislației europene și al progresului științific și tehnic.

Ghidurile de procedură au fost formulate de către CE în colaborare cu **European Medicines Agency (EMA)**, reprezentanții țărilor membre din uniune și a experților tehnici interesați. Aceștia în final au trasat un ghid general al procedurilor, al cerințelor și activităților în domeniul farmacovigilenței și au adăugat înțelegerile tehnice la care s-a ajuns în cadrul International Conference on Harmonisation (ICH) care a avut loc la Bruxelles în 2001. Astfel a apărut ghidul de procedură legat de farmacovigilență în **Volumul nr. 9 al Rules Governing Medicinal Products in the European Union** și au acoperit atât problematica medicamentelor umane cât și a celor veterinare prin volumele de norme:

9 a: Guidelines on Pharmacovigilance for Human Use și

9 b: Guidelines On Pharmacovigilance For Veterinary Use.

Comisia Europeană a Medicamentului a lansat de altfel o consultare publică europeană până la data de 17 martie 2006 în legătură cu aspecte de interes comun cum ar fi: obiectivele și regulile de procedură, măsurile de management al riscului, schimb de idei inițiat de către **Pharmacovigilance Working Party** (o subdivizie EMEA responsabilă cu farmacovigilența).

Ca urmare a acestui fapt numeroase informații despre medicamentele a.u.v., provenite din țările membre au fost actualizate.

Tot până atunci s-a întocmit Ghidul pentru posesorii autorizațiilor de marketing a medicamentelor și informațiile pentru autoritățile competente în legătură cu modalitățile de comunicare a datelor de farmacovigilență.

3.5.1.2. Obiectivele asumate

Implementarea noii legislații EU în legătură cu farmacovigilența a fost inițiată din anul 2005, primul stat care a introdus la nivel legislativ național Reglementarea **726/2004** a fost Marea Britanie în 20 nov. 2005.

Principalele obiective ale sistemului de farmacovigilență UE sunt:

- 1. circulația liberă și în siguranță a produselor a.u.v. autorizate, în UE,*
- 2. eliminarea obstacolelor comerciale ale acestor produse, în țări member*
- 3. necesitatea de aliniere a legislațiilor naționale comunitare în legătură cu farmacovigilența la o legislație unică europeană,*
- 4. asigurarea siguranței sănătății animalelor și a sănății publice,*
- 5. creșterea standardelor de calitate, siguranță și eficacitate pentru medicamentele a.u.v. din UE*
- 6. clarificarea principalelor responsabilități ale posesorilor autorizațiilor de fabricație și marketing.*
- 7. raportarea cu ușurință în baza de date comună europeană, denumită **EudraVigilance** a tuturor informațiilor despre medicamentele utilizate de către veterinarii din UE.*

Terminologia specifică, deja prezentată, normele de raportare și cerințele pentru protocoalele testelor analitice, preclinice și clinice pentru produsele de uz veterinar sunt publicate în **Directiva UE 2004/28/EU**.

3.1.5.3. Sistemul european *EudraVigilance*

Sistemul ***EudraVigilance***, de urmărire a reacțiilor adverse și farmacovigilență a fost înființat de către EMEA încă din anul 2000 în cadrul sistemului propriu denumit ***EudraNet***. Acest sistem mai culege informații legate și despre:

- Regulile de bună practică de fabricație a medicamentelor GMP = *Good Manufacturing Practice*, prin sistemul ***EudraGMP***,
- Despre studiile clinice asupra medicamentelor, ***EudraCT***,
- Despre studiile de farmacie, ***EudraPharm***,
- Prezintă legislația din acest domeniu, ***EudraLex***.

Sistemul culege și analizează date legate de reacțiile adverse al presupusului produs utilizat de-a lungul folosirii în practică a produselor farmaceutice.

Sistemul însumează următoarele constatări:

- *reacții adverse observate* la utilizarea produsului în conformitate cu prospectul;
- *reacții adverse observate* în cazul în care medicamentul nu a fost folosit în conformitate cu prospectul (de ex: utilizare la alte specii, în alte moduri sau căi sau doze);
- *observații legate de întârzierea parțială sau totală* în apariția efectului terapeutic;
- *reacții adverse observate la oameni* în timpul utilizării la pacienții animalii a produselor a.u.v.;
- *observații legate de prezența posibilelor reziduri* în organismul animal;
- *observații legate de poluarea mediului* cu medicamente;

3.5.2. Sistemul de farmacovigilență din România

Pentru a asigura siguranța permanentă a medicamentelor a.u.v. este necesar un **Sistem național de farmacovigilență** unde se aduc îmbunătățiri permanente și care va trebui să ia în considerare datele disponibile în funcție de lipsa eficacității.

Textul legii recomandă, că acolo unde nu există date, folosirea mijloacelor electronice autorizate de comunicare a informației referitoare la produsele medicamentoase comercializate în comunitate. Conform hotărârilor U.E. sistemul de farmacovigilență funcționează (cel puțin teoretic) și în România.

Centralizarea datelor pentru medicamentele veterinare este realizată de către Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor din cadrul Ministerului Agriculturii și Alimentației prin Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz veterinar (ICPBMV). Datele primite (legate de produs și producător) sunt utilizate cu discreție și analizate în amănunt în funcție de cunoștințele actuale, de către persoanele responsabile de prelucrarea lor.

Țelul analizelor este dovedirea faptului că:

- cele constatate în cursul analizelor corespund produsului în cauză;
- gravitatea reacțiilor adverse care țin de produsul reclamat, precum și a frecvenței apariției lor.

Acestea pot oferi informații suplimentare pentru producător respectiv, pentru organele care răspund de siguranța produselor de uz veterinar;

- existența posibilităților de îmbunătățire a calității medicamentului veterinar și de corectarea caracteristicilor acestuia;
- modificarea modului de utilizare;
- în cazuri extreme (dovedit) interzicerea producerii produsului medicamentos necorespunzător din punct de vedere calitativ. Aceste acțiuni cresc siguranța utilizării medicamentelor de uz veterinar.

Medicii veterinari practicieni pot face observații asupra medicamentelor la adresa organului răspunzător, telefonic, prin fax sau cel mai adesea prin **formulare tip** care se pot obține de la punctele de control sanitar-veterinare (vezi formular) sau dacă sunt conectați la internet direct către **Serviciul de farmacovigilență**, serviciu nou înființat în cadrul DSVSCA județene din România, acestea prin persoanele denumite **raportori** efectuând mai departe transferul de date către CTS ⁶ (*Common Tracking System*), cel care permite vizualizarea întregului sistem informatic EUDRA .

Formular de Farmacovigilență

(pentru anunțarea posibilelor efecte adverse a.u.v.)

Diagnostic (motivul tratamentului, semne clinice)							
Prognosticul bolii							
Alte produse utilizate în timpul tratamentului (chiar și furaje tratate cu medicamente)							
Numele produsului	Producător	Lot nr.	Data expirării	Mod de utilizare			
				Doza/kg	Cale de adm.	Nr. de adm/zi	De la până la

⁶ Conectarea a la sistemul IT denumit **CTS (Common Tracking System)**, a fost efectuat deja de către ANM (Agenția Națională a Medicamentului din România, din 8 iunie 2006, după un audit efectuat de către EMEA în perioada 07-08.06.06).

În prezent se efectuează demersurile tehnice pentru vizualizarea hărții electronice a României în EU, pentru ca acesta să fie complet funcțional.

Încercând o ierarhizare, motivele instalării acestor reacții nedorite sunt:

- experimentarea (faza clinică) mult deficitară în cazul unor medicamente promovate “agresiv” pe piață de către tot mai numeroasele firme producătoare de medicamente veterinare;
- prescrierea excesivă a doar câtorva grupe de medicamente (polipragmazia) pe același efectiv de animale (sulfamide, chimioterapice, antibiotice, antiparazitare);
- “agresivitatea” mărită a noilor sinteze;
- particularitățile biologice ale fiecărui caz clinic în parte;
- interacțiunile medicamentelor prezente în asocieri.

Cam în același mod ca în medicina umană și în cazul medicinei veterinare s-a constatat că dezvoltarea patologiei medicamentoase (mai ales în clinicile veterinare urbane) se dezvoltă suprapus și în același ritm cu terapia (mai ales cu cea antibiotică și antiparazitară). În acest fel, “bucuria” introducerii unui nou medicament va fi parțial umbrită de reacțiile adverse care adesea se instalează și sunt semnalate rapid.

Deși OMS a înființat încă din anii '70 o comisie internațională pentru farmacovigilență cu subcomisii pentru medicația de tip veterinar, din păcate, în teritoriu (la nivel de circumscripții), încă acest organism nu există. Rolul unui asemenea organism este de a adopta noi sisteme de depistare a reacțiilor adverse (în medicina umană chiar foarte bine puse la punct: publicații periodice, simpozioane, lucrări științifice). Sigur, datorită “valorii economice”, care prevalează “celelalte”, monitorizarea în medicina veterinară va urmări în special aspectele cele mai grave ale reacțiilor adverse care pot interesa “consumatorul”, el însuși susceptibil la asemenea reacții. Din acest considerent farmacovigilența veterinară are două obiective principale:

- 1) detectarea în cel mai scurt timp a unor reacții neașteptate la animale;
- 2) determinarea frecvenței și incidenței reacțiilor adverse cunoscute mai de mult sau recente, produse de medicamentele veterinare.

În ultima vreme, semnalările tot mai numeroase din medicina veterinară despre *reacții adverse* la medicamente (întâlnite frecvent în cea umană) ca urmare a terapiei pe animale a îndemnat medicii veterinari și din România să evidențieze principalele cauze ale acestor neajunsuri. Această situație se înscrie în contextul globalizării informațiilor despre medicamente în general și despre cele a.u.v. în special.

Prin **Ordonanța nr. 42** Privind organizarea activității **veterinare (publ. în MO nr. 94, din 31.01.04)** la art. 46, pct.4 apare pentru prima oară necesitatea exprimată ca: ***Autoritatea veterinară centrală elaborează și pune în aplicare un program de farmacovigilență***, iar prin **Ordinele** cu numerele: **406, 408 și 410** (din 19.04.05) (publ. în MO nr. 461, din 31.05.05) sunt descrise ghidurile de procedură privind: *Reglementările privind activitatea de farmacovigilență și Procedura care trebuie urmată de autoritățile competente în desfășurarea activității de farmacovigilență*. Acestea sunt etape pregătitoare ale autorităților în ideea ralierei totale la Legislația medicamentului European.

În medicina veterinară în general, aceste deziderate deocamdată sunt evaluate mai degrabă de o manieră “spontană” și comunicate restrâns, spre deosebire de farmacovigilența din medicina umană unde culegerea informațiilor se face prin aplicarea tehnicilor epidemiologice, în mod sistematic, în centrele medicale, spitale, dispensare (într-un mod *intensiv*).

În medicina veterinară românească, în special, cel mai adesea, reacțiile adverse pot fi identificate în subramurile: dermatologie, anesteziologie, alergologie dar și în terapia curentă a clinicilor de profil. Datorită noianului de produse noi care abundă pe piață, farmacovigilența, cu siguranță, își va dovedi în timp utilitatea, prin eliminarea multor produse

veterinare care fac mai mult rău, decât bine și care stau la baza a numeroase eșecuri terapeutice (adesea invocate chiar și în cazul utilizării unor “noi” produse clasice intrate pe piața medicamentului veterinar). Dacă în cazul iatropatiei “vina” este nejustificabilă în cazul unei reacții adverse identificabilă obiectiv, situația se schimbă, “cota profesională” a medicului veterinar care semnalează în mod corect fenomenul fiind (pe bună dreptate) în creștere.

Implementarea sistemului de farmacovigilență și în țara noastră trebuie să țină cont de direcțiile de implementare deja imaginate pentru toate țările membre ale UE. În tabelul 3.18. sunt prezentați pașii de urmat în consonanță cu liniile trasate de către EMEA

Tabelul 3.18.

Ghid de implementare a sistemului de farmacovigilență în România
 (în lumina recomandărilor CVMP de la Madrid din 27-28 mai 2002)

Nr. crt.	Obiectivele și etapele de implementare:	Mijloace de realizare:
1.	Prezentarea funcționării sistemului către: medicii veterinari, studenți,	- întocmirea de către ANSVSA, Asociațiile producătorilor de medicamente, Universități a unor ghiduri simple, de prezentare a sistemului UE de farmacovigilență ușor de înțeles de către toți cei implicați și distribuirea lor în comunitățile interesate, - înființarea unor site-uri web tematice, - efectuarea unor cursuri post-universitare, - work-shopuri - perioade de training la EMEA.
2.	Dezvoltarea surselor de informare asupra legislației comunitare,	- efectuarea legăturilor cu EMEA, și receptarea informațiilor nou apărute, referitoare la: legislație, lista produselor a.u.v. comunitare, GMP, GLP etc.,
3.	Dezvoltarea contactelor de lucru dintre factorii de decizie: Minister – ANSVSA – Comunitate universitară – Medici veterinari practicieni - crescători de animale.	- identificarea noilor situații din domeniu și discutarea lor periodică prin adunări organizate în mediile interesate, - formarea cadrelor responsabile cu activitatea de farmacovigilență și educația continuă pe verticală și orizontală, - crearea de servicii specializate responsabilizate.
4.	Înșușirea terminologiei standard specifice domeniului și facilitarea mijloacelor de raportare a datelor,	- racordarea la serviciile EUDRA, VEDDRA etc., - asimilarea terminologiei prin informarea din sistemele electronice <i>EudraVigilance</i> , - utilizarea formularelor unice de anunțare a reacțiilor adverse.
5.	Creșterea continuă a calității și noutății raportării datelor	- raportarea periodică, prin mijloacele electronice către EMEA, <i>Comitetul pentru produse medicinale de uz veterinar</i> (CVMP Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) și PWP (Pharmacovigilance Working Party) a cazurilor de reacții adverse înregistrate, - editarea unui buletin anual de raportare al reacțiilor adverse înregistrate pentru medicamentele folosite în uzul veterinar.
6.	Dezvoltarea și îmbunătățirea sistemelor electronice de raportare și stocare a datelor,	- implementarea sistemelor electronice de raportare a farmacovigilenței în comunitățile interesate de la niveluri superioare de coordonare a activității de farmacovigilență către unitățile sanitar veterinar interesate (ANSVCA, DSVCA județene, unități de creștere a animalelor, clinici, cabinete, universități etc.), - asigurarea elementelor de siguranță online (adrese IT, semnătură electronică etc.), - asimilarea modului de completare a formularului unic de farmacovigilență de către medicii practicieni, - trimiterea prin mijloace electronice a materialelor de instruire și a noutăților din domeniu.
7.	Organizarea de consultări permanente cu industria de medicamente veterinare.	- întâlniri de lucru cu reprezentanții industriei de medicamente a.u.v., și comunicarea din timp a direcțiilor de dezvoltare, programelor EMEA și a exigențelor legislative și calitative noi.