**Analgezicele opioide**

Opioidele sunt substanţe chimice derivate din opiu şi utilizate în terapeutică. Ele pot fi obţinute prin extracţie sau sinteză, formula lor chimică fiind apropiată de cea a constituenţilor opiului.

Opioidele au diverse indicaţii, putând fi utilizate ca anesteziante, antitusive, antidiareice, antidoturi în caz de intoxicaţie cu heroină. Dar opioidele sunt, înainte de toate, analgezice care acţionează asupra sistemului nervos central. Printre ele se disting analgezicele minore şi analgezice majore. Acţiunea acestora este similară acţiunii unor substanţe secretate de organismul uman în vederea autoreglării percepţiei senzaţiilor dureroase :opioidele endogene.

**Sistemul opioid endogen**

* Opioidele endogene:

 - neuromodulatori

 - neuropeptide active biologic

 - tipuri: endorfine, dinorfine, encefaline,

 endomorfine

* Receptorii opioizi: µ1,2, k1,2, δ 1,2 (in SNC)

**Opioidele exogene**

Analgezicele opioide sunt substanţe exogene ce acţionează asupra S.N.C., favorizând procesele care controlează inhibitor durerea. Ca tip de proprietăţi au fost descrise substanţe cu proprietăţi agoniste, agoniste parţiale, agoniste-antagoniste si antagoniste faţă de receptorii endorfinici.

          În afara efectului analgezic, opioidele au numeroase alte efecte:

·        Sedare însoţită de somnolenţă şi efect anxiolitic,

·        Euforie / disforie. Efectul depinde de modul în care sunt stimulaţi

receptorii opioizi aflaţi în formaţiunile centrale ale afectului,

·        Morfina deprimă respiraţia, efect care creşte progresiv cu doza,

·        Bronhospasm (mai ales la doze mari),

·        Hipotensiune arterială,

·        Dependenţă (fizică, psihică, psihotoxicitate, toleranţă).

**Clasificarea si efectele activarii receptorilor opioizi**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tipul de receptor**  | **Efectele activarii**  |
| µ (miu) | Analgezie supraspinala, euforie, sedare, deprimarea respiratiei, dependenta fizica  |
| µ1 | Analgezie  |
| µ2 | Deprimarea respiratiei  |
| K (kapa)  | Analgezie spinala, sedare, mioza  |
| δ (delta)  | Analgezie spinala si analgezie supraspinala (mai putin)  |

**Clasificare (dupa origine):**

1. Alcaloizi naturali ai opiului: Morfina, Codeina
2. Derivati semisintetici ai morfinei: Dionina, Hidromorfona
3. Opioide de sinteza: Petidina, Metadona, Fentanil, Dextropropoxifen, Tramadol, Pentazocina

**Clasificare (in functie de receptorii activati/blocati)**

* Agonisti µ, k: opiacee, Fentanil, Metadona, Petidina
* Agonisti k - antagonisti µ: Pentazocina, Nalbufina, Nalorfina
* Antagonisti µ, k (antidot): Naloxona, Naltrexona

**Mecanism de actiune**

**analgezice opioide:**



**Opioide de sinteza**

**Clasificare:**

Derivatii fenilpiperidinei:fentanil

*Derivatii difenilmetanului*:piritramida(Dipidolor)

*Derivatii benzomorforanului*:pentazocina(Fortral)

*Derivatii fenantrenei*:tramadol(Mabron)

*Preparate din alte grupe*:tilidina(Valoron),dimenoxadol (Estocina)

**Opiul** folosit ca medicament, se prepară din opiul brut, prin uscare, pulverizare şi titrare, astfel încât să conţină 10 % morfină. Principiile active din opiu reprezintă  aprox. 25 % din greutatea sa şi constau într-o serie de alcaloizi, unii cu nucleu fenantrenic (morfina şi codeina), alţii cu nucleu izochinolinic (papaverina şi noscapina).

          Preparatele din opiu sunt mai rar folosite. Ele sunt indicate pe cale orală, îndeosebi pentru efectul antidiareic. Farmacopeea Română prevede:

-                     Pulberea cu opiu (opium pulveratum), cu un conţinut de morfină

de 9,8-10,2%; dozele maxime permise sunt de 150 mg. o dată şi 500 mg. în 24 de ore.

-                     Tinctura de opiu (tinctura opii), cu un conţinut de morfină de 1 g%;

dozele maxime permise sunt de 2 g. o dată şi 5 g. în 24 de ore.

-                     Tinctură anticolerină (tinctura anticholerina) sau tinctura Davilla

conţine morfină 0,17%, şi uleiuri volatile 6%.

**Morfina** este cel mai important alcaloid din opiu, căruia îi determină acţiunile farmacologice.

Ea se găseşte sub formă de clorhidrat de morfină în fiole de 1 ml. Poate fi asociată cu atropina în fiole de 1 ml. Conţinând clorhidrat de morfină 0,02 g şi sulfat de atropină 0,001 g.

*Acţiune farmacoterapeutică:* Morfina este un sedativ puternic al durerilor, prin acţiune directă centrală. Acţiunea depresivă asupra scoarţei favorizează somnul. Pin acelaşi mecanism deprimă respiraţia şi inhibă centrul tusei. Asupra tonusului sfincterelor morfina are în general proprietatea de a-l mări. Morfina administrată repetat dă obişnuinţă.

*Indicaţii:*

Adulţi: dureri neoplazice, intoxicaţie cu atropină, edem pulmonar acut.

*Contraindicaţii:* Abdomen acut, insuficienţă renală, stază bronşică, traumatisme cerebrală.

*Mod de administrare:* 0,01-0,02 g. pentru o dată în injecţii subcutanate.

*Reacţii adverse:* morfina poate determina greaţă, urmată de vărsături, constipaţie, uneori hipotensiune. La copii pot apărea fenomene de idiosincrazie, chiar la dozele cele mai mici, care pot determina paralizia centrului respirator.

**Hidromorfona** este derivat semisintetic al morfinei. Are proprietăţi similare cu scurtarea efectului analgezic. Potenţa este mai mare: 10 mg. morfină I.M. = 1,5 mg. hidromorfonă I.M.

*Acţiune farmacoterapeutică:* Are proprietăţi similare morfinei şi efect agonist pe receptorii opioizi m şi relativ pe receptorii k. Hidromorfona în principal deprimă S.N.C. dar are şi efect srtimulativ asupra acestuia: greaţă, vomă, mioză, creşte tonusul muscular neted. Are un potenţial analgezic mai mare decât morfina, analgezia instalându-se în circa 15 minunte de la administrare şi durând în medie 3-5 ore. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de 2 ½ ore. Este larg distribuit în ţesuturi şi traversează placenta. Se metabolizează în ficat şi se elimină predominant prin urină ca hidromorfon conjugat.

*Indicaţii:* Calmarea simptomatică a durerii moderate şi severe, reduce anxietatea asociată durerii şi acţionează ca hipnotic în insomniile provocate de durere. Reduce motilitatea intestinală fiind uneori folosit în tratamentul simptomatic al diareei, reduce dispneea în insuficienţa cardiacă.

*Contraindicaţii* Depresie respiratorie, pacienţi cu rezervă respiratorie redusă, criză de astm, insuficienţă cardiacă datorată bolilor pulmonare cronice, alcoolism acut, hipertensiune intracraniană.

*Mod de administrare:* Se administrează iniţial în doze de 1-2 mg. la 4-6 ore subcutanat, intramuscular, intravenos lent sau perfuzii intravenoase. Deoarece dezvoltă toleranţă dozele ulterioare pot fi crescute.

*Reacţii adverse:* Greaţă, vomă, constipaţie, ameţeli, confuzie, micţiuni dificile, spasme uretrale sau biliare, gură uscată, transpiraţii, vertij, bradicardie, palpitaţii. Tulburările digestive, mai puţin constipaţia, dispar după folosirea îndelungată. Produce dependenţă iar la întreruperea tratamentului apar fenomene de sevraj. La doze mari hidromorfona produce depresie respiratorie.

**Oximorfona** are proprietăţi asemănătoare morfinei dar la fel ca şi hidromorfona are potenţă superioară: 10 mg. morfină I.M. = 1 mg. oximorfonă I.M.

**Heroina** sau diacetilmorfina are proprietăţi similare morfinei. Doza echivalentă la 10 mg.. morfină intramuscular este de 4-5 mg. Efectul este ceva mai rapid şi de scurtă durată. Acţionează în parte prin formare metabolică de morfină. Trece mai bine decât morfina bariera hematoencefalică. Riscul mare şi pericolele legate de dependenţa de heroină au făcut ca folosirea ei să fie interzisă în multe ţări.

**Codeina**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Opioid cu proprietăţi antitusive (prin acţiune centrală), analgezice şi antidiareice.

*Indicaţii:* Tuse iritativă neproductivă, dureri de intensitate moderată, diaree acută.

*Contraindicaţii:* Alergie sau intoleranţă la codeină, insuficienţă respiratorie marcată; nu este recomandată copiilor sub 5 ani. Asocierea cu alte deprimante centrale, antihistaminice, antihipertensive poate creşte efectul deprimant central.

*Mod de administrare:* Câte un comprimat de 3-4 ori pe zi.

*Reacţii adverse:* Uneori constipaţie, greaţă, ameţeli, disforie, somnolenţă; dozele mari deprimă respiraţia, iar la copii mici pot provoca convulsii; potenţialul de dependenţă este relativ mic.

**Oxicodona** este un derivat semisintetic asemănător chimic şi farmacologic cu morfina. Se administrează oral având o disponibilitate relativ bună (50%). 10 mg. morfină I.M. =  30 mg. oral oxicodonă.

Se foloseşte în doze mici pentru calmarea durerilor de intensitate slabă sau moderată. Potenţialul de a dezvolta dependenţă este similar morfinei, dar riscul este relativ mic pentru administrarea ocazională de doze uzuale.

**Levorfanol** este un derivat de morfinan cu proprietăţi asemănătoare morfinei. Efectul este de cca. 8 h. după administrarea orală. Se administrează oral în doză de 2-4 mg. sau cutanat 2-3 mg. Greaţa şi voma sunt mai puţin frecvente decât pentru morfină.

**Petidina**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Petidina este un derivat de sinteză. Acţiunea sedativă este mai puternică decât a morfinei; nu are efect antitusiv. Este mai puţin spastică – creşte slab presiunea intrabiliară, efectul constipant este redus.

*Indicaţii:* Dureri puternice în colici, infarct miocardic acut, cancer, dureri postoperatorii, pregătirea anesteziei generale şi a a intervenţiilor chirurgicale.

*Contraindicaţii:* Alergie specifică, deprimare respiratorie marcată, traumatisme craniene şi hipertensiune intracraniană, intoxicaţia acută cu alcool şi delirium tremens.

*Mod de administrare:* Dozele recomandate sunt de 100 mg. pentru o dată şi 300 mg. pentru o zi.

*Reacţii adverse:* Asemănătoare celor ale morfinei, dar mai puţin importante; dozele terapeutice pot produce slăbiciune, ameţeli, sudoraţie, uscăciunea gurii, uneori greaţă şi vomă, rareori deprimare respiratorie, constipaţie.

**Fentanilul**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Fentanuilul este utilizat fie ca un agent, fie în combinaţie, pentru anestezia generală. Gradul analgeziei este dependent de doză şi poate fi ajustat în funcţie de pragul durerii, în cazul intervenţiei chirurgicale. Toate efectele fentanilului pot fi înlăturate prompt şi complet, prin administrarea de antagonişti specifici ca: naloxonă, nalorfină şi levalorfan.

*Indicaţii:* Ca analgezic major adiţional în anestezia generală sau locală. Este utilizat ca premedicaţie anestezică, pentru inducerea anesteziei şi menţinerea anesteziei generale sau locale.

*Contraindicaţii:* Operaţie de cezariană, înainte de extragerea fătului. Condiţii de depresie centrală respiratorie, de creştere a presiunii intracraniene.

*Mod de administrare:* Doza se stabileşte individual, în funcţie de vârstă, de greutatea corporală, de statusul fizic şi patologic al pacientului, de administrarea altor medicamente şi de tipul intervenţiei chirurgicale sau anesteziei.

*Reacţii adverse:* Reacţiile adverse sunt similare cu cele produse de alţi derivaţi opioizi: depresia respiratorie, apnee, rigiditate musculară, bradicardie, greaţă, vărsături, ameţeli.

**Metadona**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Metadona este un analgezic foarte puternic, acţiunea sa fiind comparabilă cu cea a morfinei. Ca şi morfina metadona deprimă respiraţia dar nu produce tulburări gastrointestinale ca greţuri, vărsături sau constipaţie. Spre deosebire de morfină, metadona produce mai rar dependenţă, iar întreruperea tratamentului este mai puţin dramatică. Efectul se instalează repede şi durează 4-5 ore.

*Indicaţii:* Dureri traumatice, dureri reumatice, dureri neoplazice. Colică hepatică, renală, infarct miocardic

*Contraindicaţii:* Abdomen acut, stază bronşică, insuficienţă renală, traumatisme craniocerebrale.

*Mod de administrare:* Se administrează oral 5-15 mg., la nevoie intramuscular sau intravenos 5-10 mg.

*Reacţii adverse:* Uneori la începutul tratamentului poate produce o uşoară stare de euforie, dar care dispare după 1-2 zile de tratament.

**Dextromoramida**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Este un analgezic cu acţiune intensă şi potenţă mare. Efectul se instalează repede şi durează 3-5 ore.

*Indicaţii:* Combaterea durerilor intense.

*Mod de administrare:* Dozele utile sunt de 5-10 mg. de 4 ori/zi

*Reacţii adverse:* La bătrâni pot apărea fenomene de excitaţie, chiar delir şi halucinaţii. Greaţa şi voma sunt frecvente mai ales în tratamentul ambulator. Deseori se produce bradicardie. Dezvoltă dependenţă de tip morfinic iar sindromul de abstinenţă e sever.

**Dextropropoxifen**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Efectul analgezic este relativ slab comparabil cu cel al codeinei.

*Indicaţii:* Combaterea durerilor de intensitate uşoară şi moderată.

*Contraindicaţii:* Hipersensibilitate la dextropropoxifen. Utilizarea la pacienţii cu tendinţă la suicid.

*Mod de administrare:* Dozele uzuale sunt de 65 mg. oral de 4 ori pe zi, la mese.

*Reacţii adverse:* Cele mai întâlnite efecte secundare sunt ameţeala, sedarea, greaţa şi vărsăturile dar frecvenţa lor este mică.

**Piritramida**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Analgezic oipioid, are acţiune intensă, rapidă şi de durată relativ lungă (6 ore).

*Indicaţii:* Dureri postoperatorii şi alte dureri acute.

*Contraindicaţii:* Stări de deprimare respiratorie, hipertensiune intracraniană, ciroză hepatică.

*Mod de administrare:* Injecţii intramusculare, 15 mg. o dată.

*Reacţii adverse:* Dozele mari deprimă respiraţia; uneori uscăciunea gurii, greaţă, vomă, bradicardie, hipotensiune, vertij, tulburări de vedere, nelinişte şi excitaţie. Dezvoltă dependenţă de tip morfinic.

**Tramadol**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Analgezic cu acţiune intensă.

*Indicaţii:* Dureri intense sau moderate, acute sau cronice; pentru analgezie cu prilejul unor manevre diagnostice sau terapeutice.

*Contraindicaţii:* Intoxicaţie acută cu alcool, hipnotice, analgezice, psihotrope; prudenţă în caz de insuficienţă renală sau hepatică.

*Mod de administrare:* Pentru durerile acute se administrează parenteral 50-100 mg. În durerile cronice se administrează oral 40 mg.; se repetă la intervale de 4-6 ore fără a depăşi 400 mg./zi.

*Reacţii adverse:*   Uneori sedare, oboseală, sudoraţie, ameţeli, uscăciunea gurii, greaţă, vomă.

***Pentazocina şi alte analgezice opioide cu efecteasemănătoare***

**Pentazocina**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Acţionează atât asupra receptorilor m cât şi k, având efecte deosebite de cele ale morfinei. Se comportă agonist faţă de receptorii k şi agonist parţial faţă de receptorii m. Are acţiune sedativă marcată, deprimă respiraţia, are acţiune spastică slabă.

*Indicaţii:* Pentru calmarea durerilor moderate sau severe, acute sau cronice, în traumatisme, după intervenţii chirurgicale, în infarctul acut de miocard, în colici; ca medicaţie preanestezică şi suplimentarea anesteziei chirurgicale.

*Contraindicaţii:* Alergie la pentazocină, traumatisme craniene, leziuni ale creierului, stări convulsive, insuficienţă respiratorie, intoxicaţie cu alcool. Se vor evita băuturile alcoolice.

*Mod de administrare:* În durerile acute se preferă administrarea parenterală în duze de 30 mg. ce se pot repeta la fiecare 3-4 ore. Deoarece provoacă iritaţie locală şi scleroză, nu trebuie injectată subcutanat, iar locul injecţiilor intramusculare trebuie rotat. În durerile moderate şi pentru tratamentul cronic, pentazocina se administrează oral 50 mg. o dată, repetând la fiecare 3-5 ore. La nevoie doza pentru o dată poate creşte la 100 mg.

*Reacţii adverse:* Relativ frecvent greaţă, vomă, ameţeli, sedare, euforie, cefalee, sudoraţie; rareori anorexie, constipaţie sau diaree, iritabilitate, halucinaţii, tahicardie, deprimare respiratorie. Potenţialul de a dezvolta dependenţă este moderat pentru calea parenterală şi slab pentru calea orală; poate declanşa sindromul de abstinenţă la morfinomani.

**Dezocina**

*Acţiune farmacoterapeutică:* are proprietăţi asemănătoare pentazocinei, cu care este înrudită chimic. Efectul analgezic este intens, comparabil cu cel al morfinei.

*Indicaţii:* Pentru calmarea durerilor acute intense.

*Mod de administrare:* Se injectează intramuscular 10 mg. sau intravenos 2,5-10 mg., repetând după nevoie la interval de 3-6 ore pentru injecţia intramusculară şi la 2-4 ore pentru cea intravenoasă.

*Reacţii adverse:* Dezocina deprimă respiraţia. Sunt frecvente greaţa, voma, sedarea. Potenţialul de abuz este mai mic decât pentru morfină sau petidină. Poate declanşa sindromul de abstinenţă la morfinomani.

 **Nalbufina**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Este derivat de morfinan, agonist faţă de receptorii k şi antagonist faţă de m. Este un analgezic opioid foarte puternic.

*Indicaţii:* Dureri medii sau violente de cauze diferite, de exemplu: în timpul operaţiilor, în obstetrică, ginecologie, tumori maligne. Poate fi utilizat în timpul unei anestezii combinate.

*Contraindicaţii:* Pacienţi cu sensibilitate la nalburfină. Precauţie când se administrează la pacienţii cu tulburări hepatice, renale, respiratorii, cu traumatisme craniene şi hipertensiune intracraniană în timpul sarcinii.

*Mod de administrare:* Doza maximă pentru o dată este de 20 mg., iar pentru 24 de ore de 160 mg. Se administrează injectabil i.v., i.m. sau s.c.

*Reacţii adverse:* Mai frecvent sedarea. Mai rar se observă transpiraţii reci, greaţă, vomă, dezorientare cu vertij, uscăciunea mucoasei bucale, cefalee.

 **Butorfanol**

*Acţiune farmacoterapeutică:* Are proprietăţi asemănătoare pentazocinei: se comportă agonist faţă de receptorii k şi agonist parţial faţă de m. Comparativ cu morfina efectul butorfanolului apare la doze mult mai mici. Durata analgeziei este de 3-4 ore. Efectul analgezic se instalează în 30 de min. de la injectarea intramusculară şi foarte rapid după cea intravenoasă.

*Indicaţii:* Analgezie postoperatorie, pentru combaterea durerilor în afecţiunile maligne şi dureri posttraumatice, ca premedicaţie pentru anestezia generală.

*Contraindicaţii:* Abdomen acut, hipersensibilitate la butorfanol.

*Mod de administrare:* Dozele utile sunt de 1-4 mg. intramuscular sau 0,5-2 mg. intravenos lent; se poate repeta după 3-4 ore.

*Reacţii adverse:* Rareori sedare, greaţă, transpiraţii, vertij, senzaţie de plutire, letargie, confuzie.

 **Buprenorfina** *Acţiune farmacoterapeutică:* Are acţiune analgezică intensă şi de durată datorită legării mai stabile pe receptorii m decât morfina. Este antagonist pe receptorii k.

**Utilizarea terapeutică a opioidelor**

 Opioidele au fost unele din primele substanţe folosite în ritualurile religioase sau cu scop terapeutic fiind amintite în scrierile medicale încă de la începutul erei noastre pentru efectul lor calmant şi hipnotic.

Opioidele sunt indicate ca analgezice, în primul rând pentru calmarea durerii la neoplazici. Efectul antianxios şi cel euforizant sunt avantajoase în această situaţie, iar limitările derivate din riscul dependenţei sunt mai puţin importante.

Utilizarea opioidelor în durerile acute implică, în primul rând, un diagnostic corect. În colicile biliare şi nefritice trebuie încercate, la început, antispastice şi, numai dacă acestea nu sunt eficace, se administrează un opioid în asociaţie cu antispastice. O altă indicaţie sunt durerile acute ale infarctului de miocard, unde beneficiul se datoreşte efectului analgezic şi, pentru unele opioide, influenţării favorabile a unor factori hemodinamici.

Opioidele pot fi utile pentru efectuarea unor manevre diagnostice sau ortopedice. De asemenea se folosesc în cadrul pregătirii preanestezice, atât în scop analgezic cât şi liniştitor.

 Opioidele au şi indicaţii în afara celor legate de efectul analgezic. Ele pot fi utile în edemul pulmonar acut, unde beneficiul terapeutic se datoreşte liniştirii anxietăţii, micşorării dispneei acute şi unor modificări hemodinamice favorabile. Riscul mare de dependenţă face ca opioidele cu acţiune analgezică intensă să nu fie utilizate obişnuit pentru combaterea tusei, deşi ele au un efect antitusiv marcat. Opioidele în doze mici, sunt utilizate uneori pentru liniştirea peristaltismului intestinal în cazuri de diaree acută excesivă. Tratamentul trebuie să fie de scurtă durată pentru a micşora riscul dependenţei.

Folosirea morfinei şi a celorlalte opioide impune individualizare şi considerarea atentă a situaţiei clinice. Vârsta bolnavilor poate constitui un factor important. Astfel copii nou-născuţi şi, în general copii mici, sunt foarte sensibili la deprimarea respiratorie, datorită penetrabilităţii crescute a barierei hematoencefalice şi imaturităţii sistemului nervos central. Opioidele sunt contraindicate la copii mai mici de 3 ani, iar prescrierea lor la vârste sub 15 ani trebuie limitată la situaţii de excepţie. Bătrânii sunt de asemenea mai sensibili. Ei răspund la doze de analgezice  de 3-4 ori mai mici, iar durata analgeziei este crescută.

Toate situaţiile caracterizate prin limitarea funcţiei respiratorii necesită multă prudenţă în folosirea opioidelor, deoarece acestea deprimă respiraţia şi interferă mecanismele compensatorii declanşate de deficitul ventilaţiei pulmonare.

Acţiunea spastică asupra musculaturii netede este dezavantajoasă la bolnavii cu colici, ceea ce face necesară asocierea de antispastice.

Insuficienţa hepatică severă micşorează potenţialul de epurare al opioidelor, le prelungeşte efectul şi le creşte toxicitatea. La cirotici acestea pot declanşa coma hepatică.

**Bibliografie**

I. Roibu, Al. Mircea, *Flagelul drogurilor*, Ed. Mirton, Timişoara, 1997,

[**Ghicavîi, V.; Gonciar, V.; Bacinschi, N.; Gasnaş, V.**
Farmacologia / V. Ghicavîi, V. Gonciar, N. Bacinschi, V. Gasnaş. - Chişinău : Ştiinţa, 1993. - 321 p. : il. - Bibliogr. : p. 318. - ISBN 5-376-011739-7](http://library.usmf.md/ebooks.php?key=b16)

[**Groza, L.; Mihali, L.**
Groza, Lili. Igiena : manual pentru studenţii fac. farmacie / L. Groza, L. Mihali ; Min. Învăţămîntului al Republicii Moldova. - Chişinău : Ştiinţa, 1994. - 269 p.](http://library.usmf.md/ebooks.php?key=b30)

[http://www.scribd.com](http://www.scribd.com/)

 www.regielive.ro