

Farmacologie pentru medici

vol. I

sub redacția
Anca Dana Buzoianu



EDITURA MEDICALĂ
București, 2022

CAPITOLUL I

PRINCIPII GENERALE DE FARMACOLOGIE.....1

I.1	Istoricul farmacologiei	
	Noțiuni generale despre medicament	1
I.1.1	Denumirea medicamentelor	1
I.1.2	Clasificarea ATC a medicamentelor	7
I.2	Farmacocinetica	15
I.2.1	Noțiuni introductive	15
	I.2.1.1 Considerații generale	15
	I.2.1.2 Trecerea prin membrane biologice	16
I.2.2	Procesele farmacocinetice.....	20
	I.2.2.1 Aspecte generale.....	20
	I.2.2.2 Absorbția medicamentelor	21
	I.2.2.3 Distribuția.....	25
	I.2.2.4 Metabolizarea	27
	I.2.2.5 Eliminarea medicamentelor	37
I.2.3	Parametrii farmacocinetici	38
	I.2.3.1 Biodisponibilitatea	39
	I.2.3.2 Volumul aparent de distribuție.....	41
	I.2.3.3 Concentrația plasmatică	42
	I.2.3.4 Timpul de înjumătățire	45
	I.2.3.5 Clearance-ul medicamentelor.....	46
I.2.4	Modelarea matematică a proceselor farmacocinetice	47
	I.2.4.1 Administrarea medicamentelor în doze repetate	47
	I.2.4.2 Perfuzarea i.v.	49
	I.2.4.3 Modele compartimentale.....	49
I.3	Farmacodinamia. Efectele medicamentelor asupra organismului	52
I.3.1	Ținte farmacologice pentru acțiunea medicamentelor.	
	Receptori farmacologici. Alte ținte farmacologice.....	52
I.3.2	Interacțiunea medicament-receptor farmacologic. Agoniști și antagoniști.....	54
I.3.3	Doza. Indicele terapeutic. Relația doză-efect	55
I.3.4	Reglarea activității receptorilor.....	56
I.4	Farmacotoxicologia	56
I.4.1	Reacțiile adverse ale medicamentelor	56
	I.4.1.1 Introducere	56

I.4.1.2	Definirea termenilor folosiți în descrierea reacțiilor adverse	56
I.4.1.3	Prevalența reacțiilor adverse.....	58
I.4.1.4	Clasificarea și mecanismul reacțiilor adverse	59
I.4.1.5	Diagnosticul și stabilirea cauzalității reacțiilor adverse	62
I.4.1.6	Managementul reacțiilor adverse	65
I.4.2	Interacțiuni medicamentoase	67
I.4.2.1	Interacțiuni farmacodinamice	68
I.4.2.1.1	Sinergismul farmacodinamic	68
I.4.2.1.2	Antagonism farmacodinamic.....	68
I.4.2.2	Interacțiuni farmacocinetice.....	68
I.4.2.2.1	Interacțiuni în procesul de absorbție	69
I.4.2.2.2	Interacțiuni în faza de transport și distribuție.....	69
I.4.2.2.3	Interacțiuni în procesul metabolizării medicamentelor	69
I.4.2.2.4	Interacțiuni în procesul eliminării renale	70
I.5	Variații ale răspunsului la medicamente.....	71
I.5.1	Administrarea medicamentelor la vârstnic. Farmacologie geriatrică.....	71
I.5.2	Administrarea medicamentelor la copil.....	75
I.5.3	Medicamentele în sarcină și lactație	77
I.6	Aspecte de Farmacogenetică și Farmacogenomică.....	82
I.6.1	Noțiuni de genetică moleculară	83
I.6.1.1	Nomenclatura utilizată în farmacogenomică.....	84
I.6.1.2	Tipuri de mutații/polimorfisme	85
I.6.2	Variabilitatea răspunsului la medicamente.....	87
I.6.2.1	Influența variabilității genetice asupra farmacocineticii medicamentelor.....	88
I.6.2.1.1	Metabolizarea medicamentelor.....	88
I.6.2.1.2	Variabilitatea genetică la nivelul transportorilor.....	93
I.6.2.2	Variabilitatea genetică la nivelul receptorilor sau al structurilor țintă	95
I.6.2.3	Influențe complexe ale variabilității genetice asupra răspunsului terapeutic	96
I.6.3	Variabilitatea genetică și reacțiile adverse la medicamente	98
I.6.4	Farmacogenetica în cercetare și direcții viitoare în practica medicală	99

CAPITOLUL II

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

II.1	Sistemul nervos colinergic	103
II.1.1	Organizare morfofuncțională	103
II.1.2	Colinomimeticele directe.....	106

II.1.2.1	Acetilcolina	106
II.1.2.2	Colinomimetice naturale	108
II.1.2.3	Colinomimetice de sinteză. Esterii colinei	109
II.1.3	Colinomimetice indirecte. Medicamente anticolinesterazice	110
II.1.4	M-colinoliticele naturale și de sinteză	115
II.1.5	N-colinomimetice N-colinolitice. Nicotina	126
II.1.6	Ganglioplegicele	129
II.2	Farmacologia sistemului nervos adrenergic	131
II.2.1	Organizare morfofuncțională	131
II.2.2	Catecolaminele naturale. Adrenalina. Noradrenalina. Dopamina	140
II.2.3	Adrenomimetice vasoconstrictoare (Alfa adrenomimetice)	147
II.2.4	Alfa 2 adrenomimetice. Clonidina și derivații săi	149
II.2.5	Adrenomimetice stimulante ale SNC	152
II.2.6	Adrenomimetice stimulative ale cordului	153
II.2.7	Adrenomimetice bronhodilatatoare	154
II.2.8	Alfa adrenolitice	158
II.2.9	Beta adrenolitice (beta blocante)	162
II.2.10	Simpatoplegice	173
II.2.11	Inhibitorii degradării catecolaminelor	175
II.2.11.1	Inhibitorii de monoaminoxidază	175
II.2.11.2	Inhibitorii de COMT (catecol-orto-metil-transferază)	175
II.3	Histamina	176
II.3.1	Repere fiziopatologice	176
II.3.2	Antihistaminice H ₁	179
II.3.3	Antihistaminice H ₂	185
II.4	Serotonina. Antiserotoninice	189
II.5	Sistemul nervos purinergic. Aminoacizii excitatori	197
II.5.1	Sistemul nervos purinergic	197
II.5.2	Eicosanoizi. Factorul de activare plachetar	199
II.5.2.1	Repere fiziologice	199
II.5.2.2	Rolul prostaglandinelor și al tromboxanilor	201
II.5.2.3	Rolul metaboliților rezultați pe calea lipooxygenazei și a CYP	205
II.5.2.4	Medicamente care interferează cu sistemul eicosanoizilor	206
II.5.2.4.1	Inhibitorii biosintezei eicosanoizilor	206
II.5.2.4.2	Utilizări terapeutice ale eicosanoizilor	206
II.5.2.5	Factorul activator plachetar (PAF)	207
II.5.3	Aminoacizi, peptide și proteine ca neurotransmițători	211
II.5.3.1	Glutamat	211

II.5.3.1.1	Repere fiziologice	211
II.5.3.1.2	Intervenția glutamatului în plasticitatea sinaptică și excitotoxicitatea.....	213
II.5.3.1.3	Ținte terapeutice – medicamente care acționează pe sinapsa glutaminergică	214
II.5.3.2	GABA	215
II.5.3.2.1	Repere fiziologice.....	215
II.5.3.2.2	Ținte terapeutice – medicamente care acționează pe transmisia GABA-ergică.....	217
II.5.3.3	Glicina.....	218
II.5.3.4	Sisteme de semnalizare peptidice	219
II.5.3.4.1	Medicamente peptido-mimetice	222

CAPITOLUL III

FARMACOLOGIA APARATULUI CARDIOVASCULAR.....225

III.1	Principalele clase de medicamente utilizate în tratamentul bolilor cardiovasculare	225
III.1.1	Beta blocante (Beta adrenolitice)	225
III.1.2	Medicamente cu acțiune la nivelul sistemului renină angiotensină aldosteron (SRAA)	237
III.1.2.1	Inhibitorii enzimei de conversie.....	239
III.1.2.2	Antagoniști ai receptorilor pentru angiotensina II. Sartani	247
III.1.2.3	Inhibitori direcți ai reninei	250
III.1.3	Blocantele canalelor de calciu	251
III.2	Medicamente antihipertensive	260
III.2.1	Repere fiziopatologice.....	260
III.2.2	Complicațiile HTA	262
III.2.3	Obiectivele tratamentului antihipertensiv	265
III.2.4	Tratamentul farmacologic	266
III.2.4.1	Clasificarea antihipertensivelor	266
III.2.4.2	Abordarea pacientului cu TA crescută	268
III.2.4.3	Rezistența la tratament	271
III.2.4.4	Medicamente antihipertensive de primă linie	272
III.2.4.4.1	Diuretice ca antihipertensive	272
III.2.4.4.2	Medicamente antihipertensive cu acțiune la nivelul sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA).....	276
III.2.4.4.3	Blocante ale canalelor de calciu ca antihipertensive	280
III.2.4.4.4	Beta blocantele în tratamentul HTA	281
III.2.4.5	Medicamente antihipertensive de linia a doua	283
III.2.4.6	Tratamentul urgențelor hipertensive	291

III.6.7.5.2 Alte medicamente inotrop pozitive folosite în IC	363
III.6.8 Tratatamentul insuficienței cardiace decompensate acute	365

CAPITOLUL IV

FARMACOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

IV.1 Medicamente antitusive și expectorante	367
IV.1.1 Medicamente antitusive	367
IV.1.1.1 Antitusive cu acțiune centrală	368
IV.1.1.1.1 Opioide	368
IV.1.1.1.2 Derivați non-opioizi	369
IV.1.1.2 Antitusive cu acțiune periferică	369
IV.1.1.3 Alte medicamente cu efect antitusiv	369
IV.1.2 Medicamente expectorante	370
IV.1.2.1 Expectorante secretostimulante	370
IV.1.2.2 Secretolitice	371
IV.1.3 Farmacologia surfactantului pulmonar	373
IV.2 Medicamente utilizate în bolile obstructive pulmonare: astmul bronșic și bronhopneumopatia obstructivă cronică	374
IV.2.1 Repere fiziopatologice	374
IV.2.1.1 Astmul bronșic	374
IV.2.1.2 Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC)	375
IV.2.2 Repere clinice	376
IV.2.2.1 Astmul bronșic	376
IV.2.2.2 BPOC	376
IV.2.3 Strategii terapeutice	377
IV.2.3.1 Astm bronșic	377
IV.2.3.2 BPOC	377
IV.2.4 Administrarea medicamentelor în astm și BPOC	377
IV.2.5 Medicamente utilizate în tratamentul astmului și BPOC	378
IV.2.5.1 Medicamente bronhodilatatoare	378
IV.2.5.1.1 Beta ₂ adrenomimetice	378
IV.2.5.1.2 Metilxantine. Teofilina	383
IV.2.5.1.3 Anticolinergice (M-colinolitice) bronhodilatatoare	386
IV.2.5.2 Medicația antiinflamatoare	388
IV.2.5.2.1 Glucocorticoizi	388
IV.2.5.2.2 Modificatorii de leucotriene	392
IV.2.5.2.3 Inhibitori ai degranulării mastocitare. Cromone	393
IV.2.5.2.4 Antihistaminice H ₁	394
IV.2.5.2.5 Biologice în astm	394

IV.2.5.3	Imunoterapia alergen specifică (IT)	396
IV.2.5.4	Alți modifikatori de citokine	396
IV.2.5.5	Inhibitorii de fosfodiesterază 4	397
IV.2.6	Astmul bronșic în sarcină	398
IV.3	TRATAMENTUL RINITEI ALERGICE	400
IV.3.1	Antihistaminice H ₁	401
IV.3.2	Glucocorticoizii în tratamentul rinitei alergice	402
IV.3.3	Alte medicamente utilizate în tratamentul rinitei alergice	403
IV.3.4	Imunoterapia alergen specifică	404
IV.3.5	Rinita alergică în sarcină	405
IV.4	Tratamentul hipertensiunii pulmonare	406
IV.4.1	Derivați de prostaciclina	406
IV.4.2	Antagoniști ai receptorilor pentru endotelina 1	407
IV.4.3	Inhibitori de fosfodiesterază 5 (PDE5)	407

CAPITOLUL V

	FARMACOLOGIA APARATULUI RENAL	409
V.1	Diuretice	409
V.1.1	Noțiuni de fiziologie	409
V.1.2	Clasificarea diureticelor	410
V.1.3	Diuretice de ansă	410
V.1.4	Diuretice tiazidice și tiazid - like	414
V.1.5	Diuretice care economisesc potasiul	416
V.1.5.1	Blocantele canalelor de sodiu	416
V.1.5.2	Antagoniștii receptorilor pentru aldosteron	418
V.1.6	Diuretice osmotice	419
V.1.7	Combinații diuretice	420
V.1.7.1	Diuretice de ansă + diuretice tiazidice	420
V.1.7.2	Diuretice tiazidice / de ansă + diuretice care economisesc potasiul	421
V.1.8	Rezistența la tratamentul diuretic	421
V.2	Medicația antidiuretică	422

CAPITOLUL I

PRINCIPII GENERALE DE FARMACOLOGIE

I.1 ISTORICUL FARMACOLOGIEI NOȚIUNI GENERALE DESPRE MEDICAMENT

Vlaicu Șandor

I.1.1 DENUMIREA MEDICAMENTELOR

1. Denumirea chimică a medicamentelor

Denumirea chimică sistematică conferă individualitate fiecărei substanțe. Este dezirabil ca denumirea să ofere informații asupra structurii chimice a substanței. Denumirile chimice sunt conforme cu regulile stabilite de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (International Union of Pure and Applied Chemistry - IUPAC). Caracterizarea cât mai exactă are ca urmare adoptarea mai multor nume uneia și aceleiași substanțe chimice. În jurisdicție se folosește o singură denumire, **preferred IUPAC name (PIN)**.

În publicațiile periodice ale Organizației Mondiale a Sănătății, denumirile chimice, formula chimică și structura chimică bidimensională sunt în conformitate cu regulile instituite de IUPAC.

2. Denumirea comună internațională - DCI

a) Necesitatea adoptării DCI (INN)

Denumirea chimică este de cele mai multe ori complexă, cu ortografie particulară, dificil de memorat și transcris. Dificultatea utilizării ei a impus căutarea unei soluții simple în terminologia medicamentului, o denumire comună internațională (DCI, în engleză INN). Se impunea definirea acesteia printr-un “cuvânt unic”, recunoscut și folosit de întreaga comunitate implicată în studiul și utilizarea medicamentului.

Sistemul INN a fost introdus în 1950 la inițiativa Organizației Mondiale a Sănătății (OMS-WHO) și a devenit operațional din 1953 când a fost publicată prima listă cu DCI. De atunci s-au adăugat în fiecare an noi DCI, astfel că până la ora actuală au fost publicate peste 8.000 asemenea denumiri. DCI este universal acceptată și constituie proprietate publică. Acest fapt reiese din sintagma engleză - International Nonproprietary Name-INN. În expunere vor fi utilizați, fără discriminare, ambii termeni: DCI și INN.

DCI permite identificarea clară, prescrierea și eliberarea sigură a medicamentelor către pacienți și servește comunicării și schimbului de informații între specialiștii ce lucrează în domeniul sănătății și între oamenii de știință. DCI sunt la îndemâna tuturor celor cărora le sunt utile; au fost plasate formal de OMS interesului public și pot fi utilizate fără nici o restricție pentru identificarea substanțelor medicamentoase. DCI nu pot fi înregistrate ca patent. În acest fel, DCI sunt utilizate astăzi pentru majoritatea substanțelor medicamentelor din practica medicală, precum și în cercetare și în documentarea clinică.

b) Principii de bază în conceperea DCI (INN)

DCI vor fi clare ca scriere și pronunțare. Vor fi convenabile ca lungime și nu vor produce confuzie cu denumirile deja existente. Se preferă o denumire dintr-un singur cuvânt. Pe cât posibil, substanțele medicamentoase aparținând unui grup farmacologic bine caracterizat vor conține în cuvântul definitoriu un element comun, relevant pentru reprezentanții clasei. În schimb, se evită orice componentă a cuvântului care sugerează posibile relații anatomice, fiziologice, patologice și terapeutice. Se păstrează denumirile consacrate ale unor medicamente: atropină, papaverină, digoxină, morfină, serotonină. Pentru scrierea și pronunțarea cât mai clară, ca și pentru evitarea erorilor se omit litere particulare unor anumite limbi, semnele diacritice, literele duble și în măsura posibilului literele *y*, *h* și *k*. Grupările *ae* și *oe* se înlocuiesc cu *e*, iar *ph* și *th* cu *f* și *t*. Utilizarea a 2 cuvinte, cu excepția INN și a unor produși de biotehnologie este, de asemenea, evitată.

În DCI sunt utilizate rădăcini de cuvânt (afixe, stem) comune pentru grupele înrudite de medicamente. Acestea pot fi folosite ca prefixe, infixes sau sufixe. Localizarea lor în cuvânt este indicată prin cratimă. Există liste extensive ale acestor stem-uri în documentele de lucru ale WHO Drug Information (vezi *tabelul 1*). Pentru stereoizomeri se folosesc prefixe la DCI existent: lev-/levo - pentru formele levogire, dex- pentru formele dextrogire și rac-/race - pentru formele racemice. În cazul compușilor radioactivi se trece numele substanței care conține atomul radioactiv, simbolul elementului, numărul izotopului și numele, dacă există, al substanței de suport: technetium (^{99m}Tc) sestamibi. Pentru produsele de biotehnologie (anticorpi monoclonali, citokine, receptori, terapie genică și terapie celulară) sunt precizări suplimentare.

Atunci când o substanță medicamentoasă este prezentă sub formă de săruri sau esteri se specifică și a doua denumire (*penicilină potasică, sulfat de amfetamină*). Pentru substanțele active care formează mai multe săruri sau esteri, se trece denumirea comună a substanței urmată de sărurile respective. Această denumire bideterminată se numește modificată - INN. Pentru săruri, INN binominal utilizează pentru cationi numele acestora: sodiu, potasiu, calciu, magneziu. Anionii simpli au denumiri uzuale: sulfat, clorhidrat, lactat, fosfat. Anionii masivi au denumiri complicate, greu utilizabile, folosindu-se cuvinte contractate, mai simple, incluse în liste speciale, disponibile prin secretariatul INN, dar și în publicații de specialitate.

c) Selectarea DCI (INN)

INN propuse (proposed), INN recomandate (recommended)

Noi DCI (INN) sunt solicitate de către grupuri de specialiști, de obicei din companii de medicamente. Experții în domeniu analizează datele primite, selectând propunerile care îndeplinesc condițiile stabilite. În principiu se acceptă substanțe bine caracterizate prin structura chimică, de cele mai multe ori noi entități moleculare. Se verifică cu minuțiozitate denumirile comune anterioare, dar și cele comerciale, pentru evitarea coincidențelor. Noile denumiri se publică (DCI propuse-**proposed** INN), în listele periodice. Pentru

eventuale obiecții legate de denumire se așteaptă 4 luni, după care, dacă nu apar sesizări, DCI se republică sub forma de DCI recomandate (rec. INN). Nu se acordă INN pentru substanțe incomplet caracterizate, pentru amestecuri de substanțe, pentru substanțe vegetale și pentru produse homeopate.

Tabelul 1 - Tabel selectiv cu lista afixelor (stem-uri) utilizate în compunerea DCI

Afix	Clasa de medicamente	Exemple
andr-, -andr-	Androgeni	androstendiona, nandrolona
-arol	Anticoagulante cumarinice	acenocumarol, dicumarol
-azepam	Derivați de benzodiazepină	diazepam, medazepam
-azosina	Alfa ₁ adrenolitice	prazosina, alfuzosina
-bactam	Inhibitori de beta-lactamază	sulbactam, tazobactam
-caina	Anestezice locale	procaina, lidocaina
cef-	Cefalosporine	cefazolina, cefaclor,
-cilina	Peniciline	amoxicilina, cloxacilina
-conazol	Antifungice sistemice (imidazoli)	fluconazol, voriconazol
-coxib	Inhibitori ai ciclooxygenazei- 2	celecoxib, valdecoxib
-ciclina	Tetraciclina	doxiciclina, minociclina
-dipina	Anticalcice, derivați de dihidropiridină	nifedipina, felodipina
estr-, -estr-	Estrogeni	estrone, estradiol, fenestrel
-fluran	Anestezice generale de tip alcan halogenat	desfluran, sevofluran,
-gest -	Progestine	megestrol, nomegestrol
io-	Substanțe de contrast iodate	iopromida, ioversol
-nidazol	Antiprotozoarice imidazolice	metronidazol, tinidazol
-olol	Betablocante	propranolol, metoprolol
-oxacina	Antibacteriene (inhibitori ai girazei ADN)	ciprofloxacina, ofloxacina
-parina	Heparine	heparina, dalteparina
-penem	Antibiotice de tip carbapenem	imipenem, meropenem
-pril	Antihipertensive, inhibitori ai ECA	enalapril, ramipril,
-sartan	Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II	losartan, valsartan
-semida	Diuretice de ansă	azosemida, furosemida
sulfa-, -sulfa-	Sulfamide antimicrobiene	sulfatiazol, ftalilsulfatiazol
-tiazida	Diuretice saluretice	hidroclorotiazida
-tidina	Antagoniști ai receptorilor H ₂ (histamina)	ranitidina, famotidina
-triptan	Antagoniști ai receptorilor 5 HT ₁	naratriptan, sumatriptan

d) Actualizarea și protecția DCI

Începând din anul 1997 se publică anual de către WHO Drug Information, 2 liste cu DCI propuse și 2 liste cu DCI recomandate, iar începând cu lista nr. 37 pentru o mai bună identificare a medicamentelor sunt prezentate și formulele structurale, pe lângă formula chimică. Denumirea este trecută mai întâi în limba latină, apoi în limbile engleză, franceză și spaniolă. În aceste liste ordinea este alfabetică, după denumirea latină. Sunt disponibile și denumirile în limbile oficiale OMS: rusă, chineză și arabă. În fiecare an sunt adăugate 120-150 DCI noi.

Odată ce o denumire a fost publicată ca **rec. INN**, în mod obișnuit, ea nu mai poate fi schimbată și va fi utilizată în continuare pentru toate informațiile referitoare la medicament; de asemenea, va identifica substanța medicamentoasă activă atât timp cât ea va circula pe piața medicamentului. Listele cu INN sunt transmise statelor membre WHO, comisiilor naționale pentru farmacopee și altor organizații desemnate de statele membre. Directorul general al WHO cere statelor membre să ia măsuri pentru protecția drepturilor acestor denumiri, interzicând înregistrarea lor ca mărci depuse.

Transliterarea în limbile naționale are minime influențe asupra calității DCI de “cuvânt unic”, menținând integral capacitatea comunicativă pentru vorbitorii altor limbi. În limba română DCI pot fi folosite nearticulat (histamină, insulină) sau articulat (omeprazolul, enalaprilul) sau declinate la genitiv (biotransformarea insulinei, efectul advers al oricărei peniciline, absorbția oxazepamului), fără alterarea valorii informative.

3. Denumirea comercială

a) Alegerea denumirii comerciale

Un medicament are o singură denumire comună internațională, dar poate avea foarte multe denumiri comerciale. Denumirea comercială poate fi o denumire inventată sau denumirea comună internațională (DCI). DCI nu poate fi însă înregistrată marcă comercială. O denumire inventată este concepută de către deținătorul autorizației de punere pe piață pentru individualizarea și identificarea sursei medicamentului în spațiul comercial. Patentată, este protejată de legea mărcilor.

Se preferă denumiri inventate dintr-un singur cuvânt. Denumirea aleasă trebuie să fie cât mai clară, atât scrisă, cât și pronunțată. Evită cât mai mult confuzia cu alte denumiri și în primul rând cu DCI. Nu se introduc în denumirea inventată afixe (stem-uri) folosite în compunerea DCI. Denumirea inventată nu conține mesaje sau abrevieri promoționale, sugestii terapeutice și nici codul producătorului. Previne orice ambiguitate privind compoziția, caracteristicile farmaceutice și terapeutice ale preparatului medicamentos. Se evită, în măsura posibilului, adăugarea de litere sau numere după denumirea comercială (recomandare frecvent nerespectată de producători). Se acceptă însă abrevieri legate de calea de administrare, concentrație sau formă farmaceutică, când preparatul este disponibil în mai multe condiționări. Se pot admite termeni în plus alături de denumirea inventată atunci când folosirea lor este susținută de date de farmacocinetică și farmacodinamie (“plus”, “rapid”).

Pentru obținerea autorizației de punere pe piață, numele de înregistrare a unui medicament va fi cel înscris în Registrul medicamentelor înregistrate în România. La înregistrare denumirea comercială este compusă din **denumirea propriu-zisă a medicamentului, concentrația medicamentului și forma farmaceutică**. În această alcătuire, denumirea comercială este menționată:

- în rezumatul caracteristilor produsului (RCP)
- în prospectul medicamentului
- pe ambalajul secundar și pe ambalajul primar.

Cele trei elemente descriptive însoțesc prezentarea preparatului farmaceutic în Nomenclatorul Medicamentelor din România, disponibil și în format electronic.

După expirarea patentului medicamentului de referință, diverșii producători pot reanaliza și solicita punerea pe piață a unui medicament similar (generic) cu o denumire comercială inventată, pe care o pot sau nu înregistra ca marcă (*) sau, fără protecția mărcii, pot folosi DCI.

b) Denumiri comerciale. Exemple

Moxifloxacină (DCI, cod ATC-J01MA14, antibacterian sistemic și S01AE07, antibacterian topic în infecții oculare) este inclusă în Nomenclatorul Medicamentelor din România (2018), cu diverse denumiri comerciale: DCI pentru preparate generice, denumirea medicamentului de referință (Avelox®) și alte denumiri inventate. Aceste denumiri comerciale sunt complete, de cele mai multe ori, conținând denumirea propriu-zisă, concentrația și forma farmaceutică. Nu rareori este menționată doar denumirea propriu-zisă. Deși nerecomandabil, unii deținători ai autorizației de punere pe piață introduc în denumirea comercială (mai ales dacă este DCI) numele sau inițialele companiei producătoare.

- *Moxifloxacină Aurobindo*, cpr. film., 400 mg
- *Moxifloxacină Sandoz*, cpr. film., 400 mg
- *Moxifloxacină Rompharm*, sol. perf., 400 mg/250 ml, flac. 250 ml
- *Moxifloxacină Kabi*, sol. perf., 400 mg/250 ml, flac. 250 ml
- *Avelox®*, cpr. film., 400 mg
sol. perf., 400 mg/250 ml, flac. 250 ml
- *Moflaxa*, cpr. film., 400 mg
sol. perf., 400 mg/250 ml, flac. 250 ml
- *Mofil*, cpr. film., 400 mg
- *Moxitor*, cpr. film., 400 mg
- *Mofinacin*, sol. perf., 400 mg/250 ml, flac. 250 ml
- *Moxifloxacină Pharmathen®*, picături oftalmice, sol 5 mg/1 ml, flac. 10 ml
- *Vigamox®*, picături oftalmice, sol. 5 mg/1 ml, flac. DROP-TAINER-5 ml

c) Denumiri comerciale ale combinațiilor de medicamente

Combinațiile a 2 medicamente pot conține în denumirea comercială ambele DCI în genericile fără patent sau pot avea o denumire inventată dintr-un singur cuvânt. Sunt menționate concentrațiile celor două medicamente și forma farmaceutică. Când se alege o denumire inventată pentru combinații, aceasta este substanțial diferită de denumirile comerciale ale medicamentelor simple care intră în asocieri.

Asemenea asocieri sunt cele dintre antagoniștii receptorilor AT₁ ai angiotensinei II și diureticele tiazidice, consacrate în terapia hipertensiunii arteriale (ex. irbesartan-hidroclorotiazida).

- *Irbesartan/Hidroclorotiazide, Teva* comprimate filmate
150 mg/12,5 mg – 300 mg/12,5 mg – 300 mg/25 mg
- *Irbesartan/Hidroclorotiazide, Zentiva* comprimate filmate
- *Coaprovel*, comprimate filmate
- *Converide*, comprimate filmate
- *Ifirmacombi*, comprimate filmate

Toate preparatele au trei tipuri de combinații cu concentrații ale irbesartanului de 150 mg, 300 mg și 300 mg și ale hidroclorotiazidei de 12,5 mg, 12,5 mg și 25 mg; tipul de combinație fiind inclus în denumire.

Pentru medicamentele tipizate cu mai mult de două substanțe active în compoziție, în mod obișnuit nu se menționează componența și concentrația în denumirea comercială.

- **Fasconal®**, comprimate

Fiecare comprimat Fasconal® conține acid acetilsalicilic 200 mg, paracetamol 200 mg, fosfat de codeină hemihidrat 10 mg și cafeină anhidră 25 mg.

d) Denumiri comerciale tip “umbrelă”

Un aspect particular al denumirilor comerciale este cel al medicamentelor de tip “umbrelă”. Denumirea sau segmente din numele unui medicament devenit popular, cu desfacere bună pe piață, se atribuie unuia sau mai multor noi medicamente relativ similare, dar care se deosebesc prin compoziție și uneori și prin indicațiile terapeutice. Prin această strategie de marketing este stimulat interesul public pentru aceste noi preparate farmaceutice. Acceptarea denumirilor de tip “umbrelă” este în general restricționată.

Coldrex® și Strepsils® sunt două asemenea denumiri, care acoperă un mare număr de preparate farmaceutice cu compoziție variabilă, uneori cu totul diferită de a produsului original.

4. Denumiri codificate

a) Cod ATC (v. clasificarea ATC)

Caracterizarea succintă și cât mai exactă a unui medicament în clasificarea anatomică, terapeutică, farmacologică și chimică este optim realizabilă prin atribuirea unui cod ATC unic pentru acel medicament. Prioritate are criteriul terapeutic (și implicit cel farmacologic). Amiodarona (C01BD01) este încadrată în clasa III antiaritmice, cisplatina (L01XA01)-antineoplazic, sertralina (N06AB06)-antidepresiv, inhibitor selectiv al (re)captării serotoninei. Pentru medicamentele cu acțiuni farmacologice relevante global se are în vedere efectul terapeutic cel mai important. Difenoxilat, agonist activ pe receptorii opioizi periferici μ are codul ATC, A07DA01, ca antipropulsiv intestinal; sildenafil (G04BE03), inhibitor de fosfodiesterază are ca principală indicație disfuncțiile erectile; tetrazepam, ligand al receptorilor GABA_A cu codul M03BX07 este încadrat relaxant central al musculaturii striate.

Efectele terapeutice multiple, esențiale, ale unui medicament impun totuși acordarea mai multor coduri ATC. Acetilcisteina are trei coduri ATC: R05CB01 ca mucolitic, S01XA08-cicatrizant ocular prin inhibiția collagenazei și V03AB23 ca antidot. Beta blo-cantele constituie un grup distinct, C07 printre medicamentele cardiovasculare, dar unele dintre ele sunt incluse și în codul S01ED, ca medicamente antiglaucomatoase, aplicate topic. În mod particular se remarcă multitudinea codurilor ATC pentru preparatele cu glucocorticoizi. Prednisolona și dexametasona au 10 coduri ATC simple și 9 combinații, respectiv 11 și 5. De obicei, aceste coduri sunt diferențiate și prin posologie, forme farmaceutice, concentrații și modalități de administrare.

b) Cod CAS (Chemical Abstract Service)

CAS posedă cea mai cuprinzătoare bază de date din domeniul chimiei, disponibilă online. Zilnic se adaugă 15.000 noi entități la cele peste 71 milioane de substanțe și 64 milioane de secvențe de proteine și acizi nucleici. Fiecare substanță primește un număr, RN (Registry Number), acordat secvențial, fără legătură cu structura chimică și denumirea substanței. Numărul este compus din trei grupări de cifre, separate prin cratimă. Primul grup conține între 2 și 7 cifre, al doilea grup 2 cifre. Ultima cifră este cifra de control. Aceltilcolina are CAS-RN, 51-84-3; propofol 2078-54-8; sofosbuvir 1190307-88-0. Se acordă

numere CAS diferite în funcție de cele mai mici detalii (izomerie, săruri, esteri, hidrați, amestecuri ale substanței). În acest fel o substanță are rar o singură intrare în baza de date (digitoxină, 71-36-6; sevofluran, 28523-86-6). În schimb, pentru chinină (izomeri, săruri, amestecuri...) se obțin 91 intrări, pentru codeină-74 și pentru paracetamol-57.

c) Cod de fabricație

Noile entități moleculare produse prin diverse procedee primesc un cod numeric pentru a fi individualizate în cursul testărilor preclinice și clinice. Codul este alcătuit din litere (numele abreviat al companiei, mai rar integral) și cifre în ordinea cronologică a descoperirii substanțelor. Evident, cele mai multe substanțe rămân în această etapă de identificare. Unele coduri sunt relativ cunoscute, înainte și după obținerea aprobării de punere pe piață ca medicament: Bayer 1213-levomepromazină, Bay e 9736-nimodipină, FK-506-tacrolimus, BL 191-pentoxifilina, HOE 045-articaina, Ro 6-4563- glibornurida, MK-212-clorhidrat de protriptilină, ORG GB 94-clorhidrat de mianserină, Sch 1000-bromură de ipratropiu, SK&F 96022-pantoprazol, SDZ ASM 981-pimecrolimus, Win 39424- iohexol.

Unele medicamente au avut mai multe asemenea coduri: amoxicilina (BLP 1410, Ro 10-8756), metadona (A4624, AN 148), azatioprina (AI3-50290, BW 57-322), norfloxacina (AM 715, MK-366), diazepam (LA-111, Ro 5-2807, WY-3467), practolol (AY 21011, ICI 50172).

d) Coduri comerciale de identificare a medicamentelor (CIM)

Evidența unor indicatori financiari necesită date amănunțite asupra preparatelor comerciale: sursă, forme farmaceutice, concentrații, tipul ambalajelor primare și secundare, componența acestora. Toate aceste detalii sunt posibile prin desemnarea codurilor de identificare a medicamentelor (CIM). Foarte rar un medicament are un singur sau câteva CIM (minociclina, cod ATC-J01AA03, cod CIM-W55377001; adenosina, cod ATC C01EB10, coduri CIM-W628990012 și W62899002).

Nomenclatorul Medicamentelor din România folosește codificarea ATC, iar pentru detalii recurge la codurile de identificare a medicamentelor (CIM). În acest fel, un singur cod ATC, corespunzător unui medicament poate avea zeci sau chiar sute de coduri CIM. După actualizarea din 08.11.2018, din Nomenclatorul Medicamentelor pentru uz uman din România pot fi obținute detalii asupra preparatelor comerciale, inclusiv codurile CIM. Astfel isofluran are 3 CIM, digoxina-4, tigeciclina-7, furosemida-14, aciclovir 28, naproxena-65, salmeterol-71, pioglitazona-114, paracetamol-282, acetilcisteina-273, indapamida-326, ibuprofena-425, omeprazol-460, hidroclorotiazida-646. Dintre cele 265 CIM pentru desloratadină, câte 59 sunt pentru preparatele Aerius® și Azomyr. Din cele 702 CIM la valsartan, 91 se referă la preparatul Diovan®, iar din cele 974 CIM pentru rosuvastatină, 64 sunt pentru preparatul Roxardio și 104 pentru un generic.

1.1.2 CLASIFICAREA ATC A MEDICAMENTELOR

Sistemul de clasificare ATC/DDD (acronim pentru Anatomical Therapeutic Chemical și pentru defined daily dose) reprezintă standardul internațional pentru monitorizarea utilizării și a cercetării în domeniul medicamentului.

a) Globalizarea sistemului ATC/DDD

Sistemul ATC/DDD a fost promovat și este controlat de Organizația Mondială a Sănătății prin WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology (WHOC). Insti-

tutia este găzduită din 2002 de Institutul Norvegian de Sănătate Publică și finanțată de guvernul norvegian. WHOCC stabilește, revizuieste și modifică periodic codurile ATC/DDD.

Integrarea informațiilor legate de medicament la nivel mondial, accesul la datele esențiale constituie premise ale utilizării raționale a medicamentului, în particular în țările în curs de dezvoltare. Totodată sunt identificate problemele majore și sunt stabilite intervențiile ce se impun în consecință.

Clasificarea ATC este folosită în lista WHO (OMS) a medicamentelor esențiale, în nomenclatoarele internaționale și naționale de medicamente. Clasificarea efectelor adverse ale medicamentelor utilizată de WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring din Uppsala, Suedia este bazată tot pe codurile ATC. Clasificarea ATC este oficială în România în Nomenclatorul Medicamentelor, pentru prescrierea medicamentelor în regimul asigurărilor de sănătate și pentru toate referințele și listele de lucru cu medicamente.

b) Reprezentativitatea clasificării ATC

Sunt incluse în această clasificare entitățile chimice și biologice ale medicamentelor, de obicei după ce au obținut autorizația de punere pe piață în cel puțin o țară. Sunt cuprinse medicamente simple și combinațiile lor. Este reprezentată majoritatea produselor existente pe piața medicamentului. În mod obișnuit se folosește denumirea comună internațională (DCI).

Prezența unui medicament în sistemul ATC/DDD nu implică recomandarea de a fi utilizat și nici aprecierea asupra eficacității acestuia sau a grupului de medicamente din care face parte. Astfel cloroformul, în clasificarea ATC, se găsește alături de celelalte anestezice generale din grupul hidrocarburilor halogenate (N01AB02), dar nu mai este utilizat de mult timp în anesteziologie.

c) Structura sistemului ATC

Clasificarea ATC grupează medicamentele pe baza codurilor compuse din cinci nivele. Nivelele 1, 3 și 4 sunt reprezentate prin litere capitale (L); nivelele 2 și 5, fiecare prin două cifre (C). Formula generală este de tipul:

L	CC	L	L	CC
---	----	---	---	----

Nivelele sunt ierarhizate pe principiul inclusivității. Nivelul primar cuprinde unul sau mai multe nivele de rang 2; acesta include nivele de gradul 3 ș.a.m.d.

D	MEDICAMENTE DERMATOLOGICE (A)
D01	ANTIFUNGICE DE UZ DERMATOLOGIC (T)
D01A	ANTIFUNGICE PENTRU UZ TOPIC (T)
D01AA	Antibiotice (F)
D01AC	Derivați de imidazol și triazol (C)
D01AE	Alte antifungice pentru uz topic (T)

Includerea într-un anumit nivel se face după criterii anatomice, terapeutice, farmacologice și chimice. Nivelul întâi este caracterizat anatomic (A), nivelul doi terapeutic (T), nivelul trei terapeutic (T) sau farmacologic (F), nivelul patru farmacologic (F) (preferențial) sau chimic (C), iar nivelul cinci de substanța chimică (C). Pentru un medicament anume, desemnarea caracteristicilor ATFC în cadrul nivelelor este suficient de variabilă. Criteriul farmacologic (F) este frecvent preferat celui chimic la nivelele 3 și 4 (ATFFC).

Principalele grupe de medicamente în clasificarea ATC. Nivelul 1

- A. Medicamente active pe tractul digestiv și metabolism
- B. (Alimentary tract and metabolism)
- B. Medicamente active pe sistemul hematopoetic (Blood and blood forming organs)
- C. Medicamente active pe sistemul cardiovascular (Cardiovascular system)
- D. Medicamente dermatologice (Dermatological)
- G. Medicamente active pe aparatul genito-urinar. Hormoni sexuali (Genito-urinary system and sex hormones)
- H. Hormoni cu acțiune sistemică (exclusiv hormoni sexuali și insuline). (Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins)
- J. Antiinfecțioase de uz sistemic (Antiinfectives for systemic use)
- L. Antineoplazice și imunomodulatoare (Antineoplastic and immunomodulating agents)
- M. Medicamente active pe sistemul musculo-scheletic (Musculo-skeletal system)
- N. Medicamente active pe sistemul nervos (Nervous system)
- P. Medicamente antiparazitare, insecticide și repulsive (Antiparasitic products, insecticides and repellents)
- R. Medicamente active pe aparatul respirator (Respiratory system)
- S. Medicamente active pe organele senzoriale (Sensory organs)
- V. Varia (Various)
- X. *Produse fitoterapice, apiterapice și homeopate*

Primul nivel conține 14 grupe principale; în unele adoptări pe plan național (și în România) este inclus în plus un grup X cu produse ale medicinei alternative și complementare. 10 grupe sunt anatomice, grupul H este funcțional (hormoni, cu excepția celor sexuali și a insulinei), iar 3 grupe sunt constituite după criteriile terapeutice (J-antiinfecțioase, L-antineoplazice și imunomodulatoare, P-Medicamente antiparazitare, insecticide și repulsive). Pe cât posibil, literele capitale au fost alese mnemotehnic (C-cardiovascular; D-dermatologic, G-genito-urinar etc.).

Pentru a limita formarea unui număr exagerat de subgrupe, se limitează detalierea excesivă. Frecvent, la nivel 4, se constituie un subgrup heterogen, notat X (alte...), în care sunt prezente medicamente cu diverse structuri chimice, mecanisme de acțiune, efecte adverse și implicit nu sunt echivalente terapeutice.

Astfel, sub codul N02AX, la nivel 4 (X-alte opioide), sunt cuprinse medicamente cu profile farmacodinamice diferite. Tramadol și tapentadol se deosebesc față de ceilalți agoniști activi pe receptorii pentru opioizi, prin blocarea recaptării serotoninei și noradrenalinei (*tramadol*) și selectiv a noradrenalinei (*tapentadol*).

N	SISTEM NERVOS
N02	ANALGEZICE
N02A	OPIOIDE
N02AX	Alte opioide
N02AX01	Tilidina
N02AX02	<i>Tramadol</i>
N02AX03	Dezocina
N02AX05	Meptazinol
N02AX06	<i>Tapentadol</i>
N02AX52	Tramadol, combinații

d) Introducerea medicamentelor noi în clasificarea ATC

Includerea unei noi entități terapeutice în sistemul ATC se face de obicei de la nivelul 4 utilizându-se, de cele mai multe ori, litera X (alt grup), dacă sunt cel puțin două medicamente similare. Pentru medicamentele cu efecte esențiale se acceptă instituirea unui nou grup, la nivel 4, cu un singur reprezentant. Astfel, M03AX are un singur component-M03AX01- toxina botulinică, medicament novator. De asemenea, constituie grupe cu un singur medicament, buspirona, anxiolitic din grupul azaspirodecandionelor (N05BE01), metrifonat, antitrepatodic organofosforic (P02BB01), levamisol, antineumatodic, derivat de imidazotiazol (P02CE01), ivermectina, antihelmintic din clasa avermectinelor (P02CF01). Buprenorfina este unicul component în două grupe terapeutice cu opioide; ca derivat de oripavină (N02AE01) și ca adjuvant în dependența la opioace, în monoterapie (N07BC01), sau în combinații (N07BC51).

e) Preferențialitatea alegerii unui cod ATC unic pentru un medicament

Ca principiu de bază, se recomandă atribuirea unui singur cod pentru un anume medicament.

C	SISTEMUL CARDIOVASCULAR
C02	ANTIHIPERTENSIVE
C02A	MEDICAMENTE ANTIADRENERGICE CU ACȚIUNE CENTRALĂ
C02AC	Agoniști ai receptorilor pentru imidazolină
C02AC05	Moxonidina

f) Medicamente cu coduri ATC multiple

Efecte semnificative în domeniul terapeutice diferite justifică acordarea mai multor coduri terapeutice unui singur medicament. Clonidina și moxonidina au efect farmacologic comun, antihipertensiv central, prin interacțiune cu receptorii imidazolinici. Moxonidina este utilizată ca antihipertensiv și are un singur cod ATC. Cu un areal terapeutic mult mai extins, clonidina are cinci coduri ATC; antihipertensiv central (C02AC01 și 2 asocieri cu diuretice-C02LC01 și C02LC51), N02CX02 (alte antimigrenoase) și S01EA04, simpatomimetic utilizat topic în glaucom.

Cu totul particulară este multitudinea de coduri ATC pentru preparatele cu glucocorticoizi. Prednisolona are 19 coduri ATC (10 simple și 9 combinații), dexametazona 16 și betametazona 15. De obicei, aceste coduri sunt diferențiate și prin posologie, forme farmaceutice, concentrații și modalități de administrare.

g) Coduri ATC pentru promedicamente

Un medicament are un singur cod ATC pentru toți derivații sub formă de săruri, esteri, ca și pentru fiecare cale de administrare, indiferent de formele farmaceutice și concentrație. Promedicamentele au însă DCI și cod ATC diferite de medicamentul parental.

J01CE	Peniciline sensibile la beta-lactamaze
J01CE01	Benzilpenicilina
J01CE08	Benzatin benzilpenicilina
J01CE09	Procain benzilpenicilina

h) Codurile ATC ale izomerilor

Preparatele racemice și izomerii unui medicament au coduri ATC diferite.

M01A	ANTIINFLAMATOARE / ANTIREUMATICE NESTEROIDIENE (AINS)
-------------	--