

IUPHAR tarafından yayımlanan Klinik Farmakoloji Raporunun Türkçe çevirisi üzerine

Türk Farmakoloji Derneği-Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu'nun (KFÇG) değerli üyeleri ve klinik farmakolojiye ilgi duyan değerli okurlarımız,

Son yıllarda hakkında artarak süren tartışmalar, klinik farmakolojinin uğraşanlarını, çerçevesini, hizmet alanlarını, bilime ve ilaçla ilgili kurumlara katkılarını vb daha birçok yönünü sorgulamayı beraberinde getirmiştir. Klinik farmakolojinin sıçrama hamlelerinin işaretlerini veren bu tartışmalara **Uluslararası Temel ve Klinik Farmakoloji Birliği de (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology - IUPHAR*)** şüphesiz ki sessiz kalamazdı. Nihayet bütün bu tartışmalara omurga teşkil edecek oldukça kapsamlı önemli bir belge 2010 yılında IUPHAR tarafından *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* Dergisinde yayımlandı. **“Araştırma, Eğitim ve Sağlık Hizmetlerinde Klinik Farmakoloji”** başlığıyla yayımlanan raporun içeriğini, özetinde geçen “hedefler” paragrafı oldukça güzel açıklamaktadır. *“Bu rapor, 1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayımlanan raporun içeriğini takiben, “21.yüzyılın başında klinik farmakoloji” için zemin hazırlamayı amaçlamıştır. Rapor esas olarak çeşitli kuruluşlarda karar verici konumdaki kişiler- hükümetler ve sağlık bakanları- başta olmak üzere; birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinde görev alan idareciler ve üst düzey yöneticiler ile ilaç firmalarındaki yöneticilere yöneliktir. Bu çalışma sonucunda yetkili kişilerin, klinik farmakoloji alanında uzmanlaşmanın tüm popülasyonlara en iyi sağlık hizmetini getirebileceğinin ve bunun sağlayacağı yararların farkına varmalarını umuyoruz”.*

Bütün dünyada oldukça güçlü yankıları olan bu raporun Türkçe özetini geçtiğimiz aylarda KFÇG e-Bültenimizde yazının orijinal metnine elektronik erişim adresiyle birlikte yayımlamıştık. En azından önümüzdeki 10 yılda klinik farmakoloji ile ilgili gelişmelerin şekillenmesinde belirleyici olacağına kesin gözüyle bakılan, yapısal nitelikteki bu belgeyi bizler de KFÇG olarak önemsiyor ve Türkiye’de Klinik Farmakolojinin şekillenmesinde kaynak olarak kullanacağımızı deklare ediyoruz. Bu önemdeki bir belgenin oldukça uzun ve kapsamlı olması, bazı teknik konulara değiniyor olması, çeviri kaynaklı yanlış anlamalar vb. anadili dışındaki dillerde okunmasında yaşanabilecek sıkıntılarının en aza indirilmesinin yararlı olacağını düşündük.

Niyetimiz, sadece klinik farmakoloji ile uğraşanların işlerini kolaylaştırmak değil, aynı zamanda klinik farmakolojiyi kendilerine sorun olarak görenlerin de daha az bir çaba ile ulaşıp Türkçe okuyabilecekleri uluslararası saygın bir kaynağı kendilerine sağlamaktı.

2010 yılında bu raporun yayımlanmasını takiben çeviri sürecini Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu e-Bülten Baş Editörümüz Prof. Dr. Ayşe Gelal ile başlatmış ve Kasım ayında tamamlamıştık. Ancak çeviri telif ödeme sürecinin umulandan çok uzun sürmesi nedeniyle raporun tam metin çevirisinin yayımlanması bu günleri buldu. Çeviri, uzayan telif sürecinde tarafımızca bir kez daha gözden geçirilmiştir. Bu zorlu süreçte Sevgili Ayşe'nin bu denli gayret ve ısrarı olmasaydı, işi bulunduğumuz aşamaya muhtemelen getiremezdik diye düşünüyorum. Bu vesile ile kendisine bir kez daha teşekkürlerimi sunuyorum. Çeviri telif ücreti konusunda destekleri için Astra Zeneca İlaç Şirketine teşekkürlerimi sunuyorum. Yazıda geçen bazı kavramların Türkçesi konusunda fikir birliğinin zaman alacağı muhakkaktır. Siz değerli okurlarımızın bu konuda yapacağınız geribildirimler ve öneriler, Türkçemize yeni kazanımlar sağlayacaktır.

Klinik farmakolojiye yaklaşımı itibariyle kendisini nerede konumlandığına göre değişmekle birlikte, tüm okuyucularımızın bu belgede kendi düşüncesi doğrultusunda veya bunun karşısında bazı bilgileri, görüşleri bulacakları kesindir. Bu nevi belgeleri okuyup, tartışıp, kendi gerçeklerimizle uyumlu en doğru oluşumu tesis edebileceğimize inanıyorum. Öngörülebilir bir süre sonra klinik farmakoloji yolculuğumuzdaki kendi tecrübelerimizi yazacak ve başkalarına bu ölçekte örnek olacak belgeleri Türkiye kaynaklı üretmeyi diliyor, bu kıymetli raporun çevirisinin amacına en iyi şekilde hizmet etmesini umuyorum. Saygılarımla,.....

Prof. Dr. Ahmet Akıcı

Türk Farmakoloji Derneği

Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Başkanı

Araştırma, Eğitim ve Sağlık Hizmetlerinde Klinik Farmakoloji

Uluslararası Temel ve Klinik Farmakoloji Birliği'ne (*International Union of Basic and*

***Clinical Pharmacology - IUPHAR*) Göre Dikkate Alınması Gereken Noktalar**

Çevirenler: Prof. Ayşe Gelal¹ ve Prof. Dr. Ahmet Akıcı²

¹Türk Farmakoloji Derneği-Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu e-Bülten Baş Editörü, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi T. Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Türk Farmakoloji Derneği-Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Başkanı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi T. Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

İçerik	Sayfa no
1. Özet	2-4
2. Giriş	5-6
3. Klinik farmakolojinin tanımı	7
4. Klinik farmakolojinin tarihçesi	8-9
5. Küresel alanda ilaç	10-12
6. Klinik farmakolojinin rolü	13-37
6.1 Araştırma	13-17
6.2 Eğitim	17-24
6.3 Hastalara yönelik sağlık hizmeti	24-28
6.4 İlaç endüstrisi	28-32
6.5 Hükümetler	32-37
7. Organizasyon	38-39
8. Diğer ilaç uzmanlarıyla ilişkiler	40
9. Klinik farmakoloji ve terapötiklerin gelişen rolü: Biyolojik ve Biyobenzer ürünler	41-43
10. Klinik farmakolojinin küresel halk sağlığına katkısı	44-50
11. Genel bakış	51-53
12. Ek I: Tıp öğrencileri için klinik farmakoloji, terapötikler ve reçetelemeye yönelik model müfredat programı	54-60
13. Ek II: Klinik farmakoloji uzmanlığına yönelik müfredat modeli	61-64
14. Kaynaklar	65-70
15. Editörler ve katkıda bulunanlar	71
16. Kısaltmalar ve sözlük	72

1. Özet

a. Tanım. Klinik farmakoloji, insanlar ve ilaçlar arasındaki ilişkinin tamamını inceleyen bilimsel bir disiplindir. “Klinik farmakolog” terimi profesyonel anlamda klinik farmakoloji alanında uzmanlaşmış hekimler için kullanılmaktadır. Bu hekimler mezuniyet sonrası eğitimlerinde klinik farmakolojinin ilişkili olduğu eğitim, araştırma ve sağlık hizmeti alanlarında çalışmalar yaparlar. Klinik farmakologların öncelikli amacı; daha iyi ilaçlar geliştirerek ve ilaçların daha güvenli, etkili kullanımlarını artırarak hastalara sunulan sağlık hizmeti kalitesini doğrudan ya da dolaylı olarak iyileştirmektir.

b. Hedefler. Bu rapor, 1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayımlanan raporun içeriğini takiben, “21.yüzyılın başında klinik farmakoloji” için zemin hazırlamayı amaçlamıştır[1]. Rapor esas olarak çeşitli kuruluşlarda karar verici konumdaki kişiler-hükümetler ve sağlık bakanları- başta olmak üzere; birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinde görev alan idareciler ve üst düzey yöneticiler ile ilaç firmalarındaki yöneticilere yöneliktir. Bu çalışma sonucunda yetkili kişilerin, klinik farmakoloji alanında uzmanlaşmanın tüm popülasyonlara en iyi sağlık hizmetini getirebileceğinin ve bunun sağlayacağı yararların farkına varmalarını umuyoruz.

c. Tedavi hizmetleri. Klinik farmakoloji, hastaya yönelik tedavi hizmetini iyileştirecek pek çok yol geliştirmiştir. Asıl amaç, yerleşim yerleri neresi olursa olsun hem bireysel hastalarda hem de hasta popülasyonlarda akılcı ilaç kullanımının (AİK) yaygınlaştırılmasıdır. Klinik farmakologlar eski ve yeni tedavi yollarının kritik değerlendirilmelerinde uzman olarak görev yapan kişiler olacak ve bu amaçla ilaç kullanım çalışmalarından, farmakoepidemiolojik hizmetlerden ve farmakogenetik becerilerinden faydalanılacaktır. Klinik farmakologların, sağlık hizmetine sunulacak yeni ve pahalı ilaçların doğru tanıtılmasını ve akılcı kullanılmasını amaçlayan “İlaç ve Tedavi Kurulları”nda önemli rolü vardır. Ayrıca klinik farmakologlar, eczacılar gibi diğer sağlık hizmet sektöründeki diğer kişilerle birlikte çalışarak, uzmanlık alanları geniş dağılım gösteren çok sayıda hekime ilaç bilgisi sağlayacaklardır.

Özelleşmiş hizmetlere farmakovijilans, klinik toksikoloji ve terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ) dahil edilebilir. Advers ilaç reaksiyonları (ADR) hastalarda hala birçok soruna neden olmaktadır ve bu problemlerin çoğu farmakoloji bilgisiyle öngörülebilir olduğundan sağlık hizmetlerinde daha fazlası yapılarak engellenebilir.

Kişiyeye özgü ilacın içeriği, bir ilacın, hastanın farmakogenetik karakteri göz önünde bulundurularak tedavide kullanılmasıdır. Bu, disiplin olarak henüz çok yeni olmasına

rağmen, “hastanın genetik yapısından yola çıkılarak ilaç etkililiğinin artırıldığı ve advers etkilerinin azaltıldığı birçok örneği mevcuttur.

d. Araştırma. Araştırma, klinik farmakologların eğitimlerinin ve günlük iş düzenlerinin önemli bir kısmını oluşturur. Klinikte çalışan çok sayıda farmakoloğun çabası, bireysel hastalarda ve hasta popülasyonlarında ilaç kullanım kalitesini artıran strateji ve metotların geliştirilmesi yönündedir. Disiplin, ilaçlardan elde ettiği yeni bulguları akılcı hasta hizmetine aktarmayı amaçladığından; klinik farmakoloji araştırmaları her zaman için dönüştürülebilir olmuştur.

Klinik farmakologlar, translasyonel araştırmaların - özellikle insandaki ilaç araştırmalarının erken faz (Faz I) çalışmalarını tasarlamak ve düzenlemek – konusunda donanımlı olabilirler. Oldukça az sayıdaki günümüz klinik farmakologları klinik araştırmaların dizaynı, yürütülmesi ve geliştirilmesi ile aktif olarak uğraşmaktadırlar.

e. Eğitim. Eğitim, klinik farmakologların iş yükünün önemli bir kısmını oluşturur. Tüm hekimlerin ve pek çok diğer sağlık çalışanının ilaçlarla ilgili düzenli eğitim alması gerekse de, belki de bu konuda en önemli olan; yeni reçete yazmaya başlayanların eğitimi meselesidir. Dünya genelinde hekimlerle kıyaslandığında çok az yerde hemşirelere ve eczacılara ilaç reçeteleme yetkisi verildiği istisnası bulunmakla birlikte bu yetki genel olarak hekimlere aittir ve hekimlerin bu aşamada alacakları reçeteleme konusundaki eğitim, oldukça önemlidir. Son yıllarda, genç hekimlerin güvenli ve etkili reçete yazabilme yetenekleri oldukça eleştirilmiştir. Bu yüzden, hekimlerin tıp eğitimleri boyunca reçete yazma yeteneklerinin geliştirilmesini amaçlayan yeni sistemler üzerinde durulmaktadır. Öğrenmede değerlendirme de önemli bir faktör olduğundan, yeni değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir. Dünya çapında klinik farmakologlara duyulan ihtiyaç göz önünde tutularak klinik farmakoloji uzmanlık eğitimine Ek 2’de yer verilmiştir. Bununla birlikte ülkelerin ihtiyaçları, kaynakları ve düzenlemeleri farklılık göstereceğinden burada savunulan, nasıl olması gerektiğiyle ilgili genel bir fikirdir.

f. İlaç Firmaları. İlaç firmaları, klinik farmakologların eğitimlerine yardımcı ön plandadır. Bu gibi firmalarda sahip olunması beklenen pek çok beceri, klinik farmakologların genel eğitimi için faydalı olsa da (klinik araştırmalar), uzun kariyer olanakları için yeni beceriler kazandıracak eğitimlerden geçmeleri gerekir.

g. Hükümetler. Hükümetler halklarına yönelik hedefledikleri, etkili ve güvenli ilaç tedavisini sağlayabilmek için; gerek hastanelerde, gerek denetleyici kurumlarda, gerekse sağlık teknolojisi değerlendirmesinde (STD) çalışan klinik farmakologların yardımlarına ihtiyaç duyar. Birkaç önemli istisnai durum dışında, STD disiplini, klinik farmakolojinin gerekli desteği yokken ortaya çıkmıştır. Bu durum değişime ihtiyaç duymaktadır.

h. Klinik Farmakologlar. Klinik farmakologlar; günümüzde 150' den fazla ülkenin kabul ettiği, DSÖ'nün gündemindeki "Ulusal İlaç Politikalarının Geliştirilmesi için Kılavuzlar" adlı dokümanın hayata geçirilmesinde hayati rol almaktadır [2]. Burada geçen politikalar:

- İlaçların kaliteli, güvenli ve etkili kullanımlarını,
- Tüm popülasyonun ilaca adil erişimini,
- İlaçların akılcı/kaliteli kullanımını,
- Uygun ve sorumluluk sahibi yerel ilaç endüstrisi,

sağlamayı amaçlar.

Çocuklar, nadir görülen hastalığı olanlar, dünyanın en fakir bölgelerinde endemik koşullarda bulunan kişiler gibi geçmişte marjinal kabul edilen, grupların, sağlık gereksinimlerini karşılamak için klinik farmakologlar daha fazlasını yapabilirler. Klinik farmakologların bu ihtiyaçları karşılayabilmeleri için eğitimlerinin DSÖ'nün 1970 Raporunda belirtilenden oldukça farklı olması gerekir [1].

2. Giriş

Bundan 40 yıl önce, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), klinik farmakoloji disiplini tanımlamak ve sağlık hizmeti sunumunda ilaçların kullanımını iyileştirebilmek amacıyla yapılabilecekleri belirlemek için klinik farmakoloji alanında bir grup uzmanı bir araya getirmiştir [1]. Son 40 yılda, kullandığımız ilaçların etkisi, mevcut ilaçların sayısı ve çeşitliliği, tedavi edilebilen hastalıkların sayısı bakımından ilaçla tedavinin önemi belirgin şekilde değişikliğe uğramıştır. Bunun yanı sıra, ilaç geliştirme sürecinde, moleküler biyolojinin etkisi artarken, akılcı ilaç kullanımının (AİK) zeminini oluşturan farmakolojik ilkelerle ilgili temel bilgilerimiz 1970'lerdekiyle aynıdır.

1970 raporundan beri, ilaç geliştirme maliyetinde önemli derecede artış yaşanmıştır ve yeni bir kimyasalın ilaç olarak piyasaya sürülmesi 1000 milyon Amerikan Dolarından daha fazlasına mal olabilmektedir. Sonuç itibarıyla, bazı modern ilaçların, "Big Pharma" aracılığıyla maliyetsiz ya da çok düşük maliyet ile sağlandığı (örn: onkoserkiyazis tedavisi için ivermektin) istisnai durumlar hariç, yeni geliştirilmiş ilaçlar pahalıdır. Bu durum, gelir düzeyi düşük ülkelerin, vatandaşlarının ilaçla tedavi maliyetlerine kaynak bulmalarını zorlaştırmaktadır. Gelir düzeyi yüksek ülkelerin bile, ilaçla tedavi maliyetlerini finanse etmelerinde bir takım sıkıntılar yaşaması, ilaç tedavisinde, maliyet etkililik gibi yeni kavramların ve farmakoeкономи disiplininin ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

Klinik farmakoloji, ortaya çıkan bu problemlere göğüs germe yollarını öğreniyorken, bizler hala, 1970'lerde ilaç tedavisinde fark edilen problemlerle uğraşyoruz. Advers ilaç reaksiyonlarının (ADR), en sık hastaneye yatış sebeplerinden biri [3] olduğunu öğrenmemizin ardından, bu durumla ilgili çok az şeyin yapılmış olması, problemin uzun süre önemini muhafaza etmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, ADR sebebiyle ortaya çıkan problem, kombinasyon ilaç tedavilerinde yaşanan artış ve popülasyonda yaşlı hastaların oranının yüksek olması sebebiyle, daha da kötü bir hale gelmiştir. Bazı ADR'lerin, hastaneye yatış sebeplerinin %7'sini oluşturduğunu, ayrıca özellikle yaşlı hastalarda, ölüm sebeplerinden biri olduğunu biliyoruz [4,5]. ADR'lerin çoğu öngörülebilir ve eğer reçeteleyenleri eğitme süreci daha ciddiye alınırsa, engellenebilir. 1970'den bu yana, belirgin bir şekilde gelişmenin yaşanmadığı diğer bir problem ise, yaygın bilgisayar kullanımı ve doğru bilgiye kolay ulaşımı sayılabilecek internet erişimine rağmen, reçeteleme sırasında yapılan hatalardır [6]. Yaşanan tüm bu problemler, sadece gelir düzeyi yüksek ülkeleri değil, daha az olmakla birlikte gelir düzeyi düşük ülkeleri de etkilemektedir.

Zamanı geldiğinde, DSÖ'nün orijinal raporunun, yaşananlardan ders çıkarıldığı ve problemlerin adresinin belirlendiği ümidiyle yenilenmesi gerektiği açıktır. Önümüzdeki

birkaç yıl içerisinde, DSÖ'nün yeni raporunu, bizzat kendisinininkini yenileyerek ya da "International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)" raporu üzerinde değişiklikler yaparak, hazırlayacağını ümit ediyoruz. 20. yy'ın son 20 yılındaki büyüme periyodunun ardından, çoğu ülkede, klinik farmakoloji, bir disiplin olarak gerilemiştir. İlaç şirketleri için klinik farmakolojinin önemi asla şüphe götürmez olsa da, ancak son birkaç yıl içerisinde, klinik farmakolojiye duyulan ilginin arttığına ve yeni bir büyüme içerisinde olduğuna dair işaretler belirmiştir [7]. İngiltere'de, ilaç endüstrisi ve Ulusal Sağlık Servisi (*National Health Service-NHS*) arasındaki ilişkiyi ortaya koyan güncel bir rapor, Ulusal Sağlık Servisi'nde, klinik farmakolojinin çekirdek disiplin olarak yeniden inşa edilmesinin, İngiltere ve benzer şekilde diğer ülkelerin sağlık hizmetlerinin geleceği açısından hayati önem taşıyacağını bildirmiştir [8].

Orijinal DSÖ raporunun içeriği temel alınarak IUPHAR için güncellenmiş olan bu belge, "21.yy'ın başında klinik farmakoloji" için zemin hazırlamayı amaçlamıştır. Bir grup seçkin klinik farmakolog klinik farmakolojinin, sağlık hizmeti, araştırma ve eğitimdeki yerinin yanı sıra, endüstriyle ve hükümetlerle olan bağlantısını ifade eden bölümleri bireysel olarak ele almışlardır. Bu belgenin, özellikle genç hekimler -klinik farmakoloji alanında uzmanlaşmak isteyen ya da DSÖ'nün AİK politikasında örneklendiği şekilde, ilaç tedavisini geliştirmeyi, güvenli ve daha etkili hale getirmeyi özel olarak ilke edinmiş- olmak üzere pek çok kişiye yardımcı olacağını umuyoruz. Bununla birlikte, rapor esas olarak çeşitli kuruluşlarda karar verici pozisyondaki kişiler - hükümet başkanları ve sağlık bakanları- başta olmak üzere; birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinde görev alan idarecilere, üst düzey yöneticilere ve ilaç firmalarındaki yöneticilere de hitap etmektedir. Bu çalışma sonucunda yetkili kişilerin, klinik farmakoloji alanında uzmanlaşmanın popülasyonların tümüne en iyi sağlık hizmetini getirebileceğini ve bunun sağlayacağı yararların farkına varmalarını umuyoruz.

3. Klinik Farmakolojinin Tanımı

Klinik farmakoloji, ilaçlar ve insanlar arasındaki ilişkiden doğan tüm görüşleri bünyesinde barındıran bilimsel bir disiplindir. Yeni ilaç geliştirme, ilaçların terapötik ajanlar olarak kullanımı, bireylerde ve toplumlarda ilaçların yararlı etkileri ve advers etkileri, ilaçların kötüye kullanımı, klinik farmakolojinin uğraş alanına girer. Klinik farmakoloji, hekimler, eczacılar, hemşireler ve pek çok farklı disiplinden bilim insanlarını içermesi sebebiyle, farklı uzmanlık dallarını bir araya getiren bir bilimdir.

“Klinik farmakolog” terimi, aynı zamanda, klinik farmakolojide uzmanlaşan hekimleri ifade etmek için kullanılmaktadır. Bu hekimler, klinik araştırmalar teorisi, ilaç değerlendirmeleri, farmakoepidemioloji, farmakoekonomi, farmakogenetik, farmakovijilans ve klinik ilaç toksikolojisi gibi klinik farmakolojinin önemli görüşlerini içeren mezuniyet sonrası eğitim sürecinden geçerler. Klinik farmakologların esas hedefi, ilaçların etkili ve güvenli kullanımını teşvik ederek, doğrudan ya da dolaylı olarak hastaların bakımını iyileştirmektir.

4. Klinik Farmakolojinin Tarihçesi

Klinik farmakoloji hem genç hem de yaşlı bir disiplindir. İlaçla tedavi uygulamaları antik çağlara ve kinin, rezerpin, artemisinin gibi maddelerin ilk bitkisel ilaçlar olarak kullanılmasına kadar uzanır. William Withering'in yüksükotunun kalp yetmezliği tedavisinde [9] kullanımıyla ilgili yayını, disiplinin ilk bilimsel yayını olarak nitelendirilebilir. Fakat yüksük otunun farmakolojisinin hassas klinik farmakoloji yöntemleriyle araştırılması 200 yıl öncesine dayanır.

20. yy'ın ortasında, klinik farmakoloji, bilimsel bir disiplin ve akademik branş olarak ortaya çıkmıştır. Klinik farmakoloji sözcüğünü kimin türettiğini bulmak, ortaya atılan fikirlerin ülkelere göre değişiklik göstermesi sebebiyle güçtür. 20. yy'ın ortasında, birkaç seçkin farmakolog, farmakoloji ve ilaçlarla ilgili klinik bilgiyi bir araya getirerek ilaç değerlendirmesini araştırmadan bilimsel bir disipline dönüşmesine yardımcı olmuştur.

1940'ların başında, Anglo-Sakson literatüründe, Hanry Gold [9,10] klinik farmakoloji ismini tanıtan ilk kişi olarak belirtilir. Bununla birlikte, 1914 yılında Hans Hors Meyer ve Rudolf Gottfried tarafından Almanca yazılan ders kitabının başlığı ” *Pharmacology, Clinical Pharmacology and Experimental*” olarak çevrilmiştir. Bonn'da tıp profesörü Paul Martini “Methodology of Therapeutic Investigation” başlıklı monografını yayımlamıştır ve bazıları tarafından ilk klinik farmakolog olarak gösterilir [11].

İngiliz literatüründe, özellikle İskoçya'da uzunca bir süre “*materia medica*” geleneği sürmüştür. 1884 yılında, John Mitchell Bruce “*Materia Medica and Therapeutics. An Introduction to the Rational Treatment of Disease*” adlı kitabını yazmıştır ve kitabın 20. baskısında ismi “*Dilling's Clinical Pharmacology*” olarak değişmiştir. Kitap Desmond Laurence'in “*Clinical Pharmacology*” başlıklı 1960 yılında yayımlanan kitabıyla aynı yıl basılmıştır.

Hiç şüphe yok ki, klinik farmakolojinin akademik bir disiplin olarak gelişimi için en etkin girişimler Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılmıştır [12,13]. Önemli dönüm noktaları, Goodman ve Gilman'ın “The Pharmacological Basics of Therapeutics” nin ilk baskı ve yine başarılı bir girişim Cornell'den Walter Model tarafından (1960) “Clinical Pharmacology and Therapeutics” başlıklı ilk makale olmuştur.

1960'ların başında, klinik farmakologların eğitimleri için dünyanın merkezi ABD olmuştur. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Başkanı James Shannon ve meslektaşları Bernard B. Brodie ve Julius Axelrod klinik farmakolojide, vücut sıvılarının ilaç ölçümleri için bir araç olarak kullanıldığı bir bilim olarak biyokimyasal farmakolojiyi tanıtmışlardır. Üstünlük sağlamış pek çok klinik farmakoloji merkezi, dünyanın pek çok ülkesinden klinik farmakolog

olmak isteyen adaylara eğitim sağlamayı önermişlerdir. John Hopkins'ten Harry Beecher'in öğrencisi Louis Lasagna'nın klinik ilaç değerlendirmesi üzerine girişimleri bilhassa takdir edilmiştir [11,12]. Lasagna'nın klinik farmakolojinin bugünü ve gelecekteki gelişimiyle ilgili Science'ta 1966 yılında yayımlanan makalesi hala geçerliliğini korumaktadır [12]. Klinik farmakogenetiğin doğumu, öncü girişimlerinden ötürü Werner Kalow ve A.G. Motulsky'ye atfedilebilir [14,15]. Paralel girişimler, Avrupa'da özellikle temel farmakoloji ve klinik tıptaki güçlü alt yapılanmaya sahip İngiltere'de klinik farmakolojinin bir disiplin olarak ortaya çıkışıyla olmuştur. Bu bağlamda genel olarak bahsedilen isimler Sir John Gaddum, Sir Horace Smirk ve Sir Austin Bradford Hill'dir [9]. İskoçya'da "Materia Medica" kürsüsü çok önceden kurulmuş olmasına rağmen; klinik farmakoloji kürsüsü Almanya, İngiltere ve İsveç'te ancak 1960'ların sonunda kurulmuştur.

IUPHAR, klinik farmakolojinin gelişiminde öncü girişimlerde bulunmuştur. Klinik farmakoloji 1970'lerde küçük birim/"seksiyon" iken 1990'larda bölüm/"divizyon" haline gelmiştir. IUPHAR'ın önde gelen pek çok yetkilisinin yanı sıra, özellikle, klinik farmakolojinin gelişmesi için farmakolojinin elini hasta yatağına uzatması gerektiğini vurgulayan; ilk başkanı Börje Uvnas-İsveç ve onun yanı sıra Sir Arnold Burgen-İngiltere ve Helena Raskowa-Çekoslovakya klinik farmakolojiyi bir disiplin olarak destekleyen kişiler olmuşlardır. DSÖ,1970 yılında, klinik farmakolojinin kapsamı, organizasyonu ve eğitimiyle ilgili bir rapor yazmak amacıyla Sir Derrick Dunlop (İngiltere) öncülüğünde ve aralarında Louis Lasagna (ABD), Franz Gross (Almanya) ve Leon Goldberg (ABD) gibi araştırmacıların da bulunduğu bir çalışma grubu oluşturmuştur. 1991 yılında DSÖ Avrupa işbirliğiyle bir kitapçık oluşturmuş ve klinik farmakolojinin eğitim, araştırma ve sağlık hizmetindeki rolleriyle ilgili *European Journal of Clinical Pharmacology*'de pek çok makale yayımlanmıştır [17]. İlk kez, birinci basamak sağlık hizmetinde AİK için disiplinin potansiyel faydaları vurgulandı. Tıp alanından pek çok Nobel ödülü kazanmış klinik farmakoloji araştırmalarının temsilcileri olarak alanının en iyileri olarak Sir John Vane, Sir James Black, George Hitchings Gertrude Elion ve Arvid Carlsson gibi isimler örnek verilebilir. Her biri, yeni farmakoterapötik ilkeleri klinik tıpla buluşturma sürecindeki çabaları ile klinik farmakoloji pratiği uygulamaya çalışmışlardır.

5. Küresel Alanda İlaç

Modern ilaç tedavisi, son 50 yılda, gelişmiş ülkelerdeki insanların sağlıklarında önemli değişikliklere neden olmuştur. Poliomyelit, difteri ve boğmaca gibi hastalıklar, gelir düzeyi yüksek uluslarda büyük oranda giderilmiştir. Ölümcül etkisi olan çoğu bulaşıcı hastalık, modern antimikrobiyal ajanlar kullanılarak tedavi edilebilmekte ve karmaşık ameliyatlar, modern anestezi ajanları kullanılarak, güvenli ve etkili şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Kronik hastalıklarda kullanılan modern ajanlar, astım, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda güvenli ve etkili tedavilerin ortaya çıkmasında faydalı olmuştur. Yaşanan tüm bu ilerlemelere rağmen, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde, tam anlamıyla karşılanmamış klinik ihtiyaçlar varlığını sürdürmektedir. Örneğin, HIV/AIDS, malarya ve tüberküloz tedavisinde etkili olabilecek aşılara ihtiyaç duyulurken Alzheimer, Parkinson, Huntington gibi nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde ortaya çıkan nörolojik fonksiyonlardaki azalmayı önleyebilecek ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Üstelik etkili aşılar ve tedaviler geliştirilse bile, genellikle, dünyanın yoksul ülkelerinde bunların kullanımını büyük olasılıkla kolaylıkla mümkün olmayacaktır.

20. yüzyılın ikinci yarısında, araştırmacı ilaç firmalarının uygulama amaçları yeni ilaçların geliştirilmesi için kaynak arayışı yönünde olmuştur. Bu firmalar endüstri altyapısını kalkandıran maliyeti karşılayabilecek sağlık hizmeti sistemleri için-bir hayli çaba göstererek ürünleri keşfettiler, geliştirdiler ve dağıttılar. Fakir ülkelerdeki insanlar, alt yapısı eksik sağlık hizmetinin yanı sıra bu maliyeti de karşılayabilecek durumda değildir, bu sebeple süreçten nadiren faydalanırlar. Moleküler tekniklerdeki ilerlemeler, hayati tehlike oluşturan durumları hafifletebilecek ya da tedavi edilmesine imkan tanıyacak ilaca duyarlı hedeflerin tanımlanmasını sağlamıştır. Yeni ilaç geliştirme sürecinde, ilaç firmalarının çoğunda mevcut olan geniş kimyasal bileşik kitaplıkları, yüksek girip çıktılı tarama ve kombinatoriyel kimya ile birlikte çok büyük fayda sağlamıştır. Ayrıca, biyoteknolojik tekniklerden oluşan analizin ortaya çıkması, yenilikçi ilaçların geliştirilmesinde özgün yaklaşımları da beraberinde getirmiştir.

Bilimdeki bu gelişmelere rağmen, manzara pek de tatminkar değildir. Kamu sektörü tarafından biyomedikal araştırmalar için yapılan yatırımlara ve kar amacı gütmeyen organizasyonlara, farmasötik ve biyofarmasötik firmalara rağmen, ilaç düzenleyici otoriteler tarafından ruhsatlandırılmış yeni aktif molekül sayısında önemli ölçüde düşüş gözlemlenmiştir. Yeni bir ilacın piyasaya sürülmesi için gerekli maliyet yılda %10 artış göstermektedir. Bu durum, geliştirme sürecinde ürünün başarısız olmasının yanı sıra, ilaç düzenleyici otoritelerin kanıta dayalı daha genişletilmiş belge istemesiyle de ilgilidir (örneğin

yaşlı hastalarda). Buna ilaveten, pek çok büyük ilaç firması 2011 yılında, dünya genelinde fazla satan ilaçlarının patent sürelerinin bitmesiyle cirolarında %30-40 oranında düşüş ile karşı karşıya kalacaklardır.

Son birkaç yıl içinde, güvenilirlik sorunları nedeniyle piyasadan çekilen çok sayıda ilaç olmuştur. Bunun sonucu olarak, ilaç düzenleyici otoriteler üreticilerden, ürünlerinin güvenilirliklerini pazarlama öncesi ve sonrası dönemde kanıtlamaları konusunda daha da talepkar olmuşlardır. Bu durum ilaç güvenliliği açısından yarar sağlarken, aynı zamanda ilaçların fiyatlarında artışa neden olmuştur.

Bunun dışında, dünyadaki sağlık hizmetine yönelik sistemler, ilaç firmalarının piyasaya yeni ürünler sürebilmek için talep ettiği yüksek fiyatlarla mücadele etmektedir. Bu durum popülasyonlarına sağlık ihtiyacını düşük maliyetle sunabilmeyi arzulayan sağlık otoritelerinin üzerinde git gide artan bir baskı oluşturmaktadır. Yaşlı ve ileri yaşlı insan sayısındaki artış (çok yönlü tedavi gerektiren uzun süreli kronik rahatsızlıklar), etkili tarama ölçümlerine erişim (özellikle yaşlı hastalarda) ve halkın artan beklentileri gibi faktörler kaynakların kısıtlılığında rol oynar. Avrupa ve Kuzey Amerika'da STD donanımlarının hızla ortaya çıkması nedenlerinden biri de tedaviye yönelik stratejilerin klinik ve maliyet etkinliğine daha yakından bakılmasının zorunluluğudur.

Gelecekteki beklentiler

Bu sıkıntılı tabloya rağmen, yakın zamandaki girişimlerin iyileştirici etkiler yaratması beklenmektedir;

1. İnsanların yenilikçi ilaçlara erişimleri konusunda, ilaç düzenleyici otoritelerin kendilerini değiştirmeleri gerektiğinin farkına varmaları gerekir. Hem ABD'de FDA [18], hem de Avrupa'da EMEA [19] yeterince güvenli ve etkili olan ilaçların ruhsatlandırılma süreci ile ilgili planlar yayımlamışlardır.
2. İlaç keşif süreci, 20.yy'da araştırmacı ilaç firmalarının laboratuvarlarıyla sınırlandırılmışken; artık daha çoğulcu olmuştur. Özellikle, üniversitelerdeki bilim adamları ilaç avcılarına dönüşmüşlerdir ve bazıları önemli ölçüde başarılı olmuştur. 25 yıl önce, büyük ilaç firmalarının, kendi laboratuvarlarında keşfedilmemiş ilaçları geliştirme konusunda isteksizlerken, şimdilerde bunu büyük bir ilgiyle yapmaktadırlar. Ayrıca şirketler büyümek için, kimyasal kütüphanelerine akademisyenlerin erişimlerine izin vererek ortaklaşa çalışma girişiminde bulunmaktadırlar.
3. Bill ve Melinda Gates Vakfı (Seattle) ve Kalıtsal Hastalıklar Vakfı (New York) gibi artan sayıdaki kar amacı gütmeyen kuruluşlar, ilaç keşfinde ve geliştirilmesinde akademik birimleri ve ilaç firmalarını desteklemektedir.

4. Bazı büyük farmasötik ve biyofarmasötik firmalar, ilaç keşfindeki, geliştirilmesindeki ve fiyatlandırılmasındaki geleneksel yöntemlerin artık hastaların, sağlık sisteminin ve diğer ortaklarının ihtiyaçlarını karşılama konusunda yetersiz kaldığını fark etmişlerdir [20]. Bunlar, popüler ilaç “*blockbuster*” arayışındaki değişiklikleri; Asya’daki büyüyen yeni pazarları içeren satışları; gelecekte hangi ürünün en iyi kazancı sağlayacağıyla ilgili sağlık hizmetine yönelik yapılacak tartışmaları içerir.

Sonuçlar

Küresel ilaç sahnesindeki bu değişiklikler, ihtiyaç olan yenilikçi ilaçlara erişilebilmesi için konuyla ilgili olarak eğitim almış klinik farmakologlara gereksinimi doğurmaktadır;

1. Klinik farmakologlar Faz 1 çalışmalarındaki “translasyonel” araştırmaları özellikle tasarlayacak ve yürütebilecek donanıma sahip olmalıdır.
2. Klinik araştırmaları aktif şekilde tasarlayıp yönetebilecek günümüzde ancak birkaç klinik farmakolog vardır. Bu disiplinin kurucu babaları (Lou Lasagna gibi)-sıklıkla az sayıda hasta popülasyonunda- bileşiğin özelliklerini karakterize eden (özellikle doz-yanıt ilişkisi)- klinik araştırmalar yürüterek sağlık hizmetine çok önemli katkılarda bulunmuşlardır.
3. Birkaç istisnai durum dışında, STD disiplini, klinik farmakolojiden gerekli desteği görmeden ortaya çıkmıştır. STD, eğer klinik farmakolojinin olası gücünü karşılıyorsa, bu durumun değişmesi gerekir.
4. Klinik farmakologlar, geçmişte ayrı muamele gören çocuklar, nadir rastlanan hastalıklara sahip kişiler, dünyanın fakir bölgelerinde yaşayan insanlar gibi marjinal grupların sağlık gereksinimlerini karşılamak için daha fazlasını yapabilir.

6. Klinik Farmakolojinin Rolü:

6.1 Araştırma

Giriş: DSÖ'nün 1970 yılında yayımladığı klinik farmakoloji raporunun [1] araştırma bölümünde, insanlar üzerinde ilaçların etki mekanizmalarının incelendiği ve farmakokinetiklerinin tanımlandığı çalışmalara gereksinim duyulduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, insanlar üzerinde, yeni ilaç geliştirme sürecindeki başlangıç çalışmalarına ve konvansiyonel tedavi araştırmalarına da öncelik tanınmıştır. Klinik farmakoloji kapsamında yürütülen araştırmalar yönünü yeni alanlara çevirmiştir ve bu durum, laboratuvarlarda ilaç keşif araştırmalarından sağlanan verinin kliniğe aktarılması olarak tanımlanan translasyonel tıbbın birçok ilkesini karşılamaktadır. Bununla birlikte, ilaçlarla yapılan tüm araştırmaların translasyonel tıbbın görev alanına girmediğini de göz önünde bulundurmamız gerekir.

Klinik alanda çalışan farmakologlar, hasta bireylerde ve hasta popülasyonlarında ilaç kullanım kalitesini iyileştirecek yöntemler ve stratejiler geliştirmeyi amaçlamaktadır. 1970 raporunda, ilaç değerlendirme, ilaç kullanımı, farmakovijilans ve farmakoepidemioloji alanlarından yüzeysel olarak bahsedilirken, bugün, bu alanlarda yapılan araştırmalar öncelik kazanmıştır. Tüm bu araştırma alanları, ilaçların rasyonel kullanımı için sağlık personelinin desteklemede büyük öneme sahiptir.

AİK, ilaçların, önem derecesi bakımından birbirine eşit olan, etkililik, advers ilaç reaksiyonu (ADR) ve maliyet parametrelerine göre seçilmesi gerektiğini ifade eder. Buna bağlı olarak, klinik farmakoloji araştırmaları, yeni endikasyonlarda ve uç yaşlardaki hastaların (çocuklar ve yaşlılar) tedavilerinde ilaç kullanımıyla ilgili yeni veri sağlayacak çalışmaları ve ayrıca ADR, farmakogenetik ve ilaç etkileşimi çalışmalarını da kapsar. Klinik farmakoloji araştırmaları genellikle, tıbbın diğer uzmanlık alanlarından klinik araştırmacıların yanı sıra, diğer uzmanlık alanlarından: eczacılar, analitik kimyagerler, moleküler biyologlar, istatistikçiler ve bilgisayar uzmanlarının işbirliğiyle yürütülen disiplinler arası çalışmalardır.

Gönüllülerde yürütülen farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakogenetik çalışmalar. Bu araştırmalar, ilaçların organizmalar üzerindeki ya da organizmaların ilaçlar üzerindeki etki mekanizmalarını anlamamıza öncülük etmelidir. Araştırmalarda özellikle, geçmişte klinik farmakologların önemli katkılar sağladığı bireysel ya da bireyler arası farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklara odaklanılmıştır. Farklılık; ilaç hedeflerini, ilaç taşıyıcı proteinlerini ve ilaçları metabolize eden enzimleri şifreleyen genlerin kalıtımlarının bireysel farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Araştırmanın perspektifi, sadece moleküler mekanizmaları anlamaya yönelik değil, bunun yanı sıra ilaç yanıtını önceden tahmin

edebilmek ve genetik ya da genetik olmayan faktörlerin ilaçla tedavi sonucuna etkilerini araştırılabilmek için genotipleme ve fenotipleme testleri tasarlamaya da yönelik olmalıdır. *In vivo* araştırma genellikle, *in vitro* ve *in siliko* (biyolojik araştırmaları canlandırmak için bilgisayarların kullanılması) ortamda yapılan deneysel çalışmalarla birleştirilir. Araştırma, ilaçların metabolizma ve itrah yollarını tanımlamayı amaçlar.

Farmakokinetik araştırmalarda iki farklı yaklaşım vardır. Bunlardan biri, birden fazla öznede, belirli zaman aralıklarında yapılan birçok ilaç düzey ölçümüne dayanırken, diğeri geniş bir popülasyondaki her bir öznede yapılan az sayıdaki ilaç düzey ölçümüne dayanır (popülasyon farmakokinetiği). Bu veriler, azalmış ya da artmış eliminasyon kapasitesine sahip alt popülasyonların tanımlanmasına yardımcı olabilir. Popülasyon yaklaşımı, farmakokinetik- farmakodinamik değerlendirmeye de uygulanabilmektedir.

İlaçların Klinik Değerlendirmesi ve Klinik Araştırmalar Faz I-III. Önemli araştırma alanları ilaçların, insanlar üzerindeki etkilerini değerlendirmede kullanılan yöntemleri iyileştirmektedir. Yeni bir ilacın, insanlar üzerindeki etkilerinin ilk değerlendirmesi (Faz I), özenli ve dikkatli bir şekilde, birkaç öznede test edilmesi yoluyla yapılır. Faz I çalışmaları genellikle endüstride ya da klinik araştırmalar biriminde çalışan klinik farmakologlar tarafından gerçekleştirilir. İlaçların, tedavi etmesi öngörülen hastalığa (örn: hipertansiyon) sahip kişilerdeki etkilerinin, az sayıdaki hastada, detaylı olarak incelendiği çalışmalar, Faz II çalışmalarıdır. Klinik farmakologların aldıkları eğitim, onlara bu tarz çalışmaları yürütebilme yeteneği kazandırır.

Randomize kontrollü çalışma (RKÇ) ya da RKÇ'nin meta analiz uzantısı ya da birkaç RKÇ'nin sistematik olarak değerlendirilmesi, ilaçların etkililiklerinin belgelenmesinde altın standart olarak kabul edilir. RKÇ'lerin sağladıkları avantajların yanı sıra dezavantajları da vardır ve girişimsel klinik araştırmaların değerlendirilmesinde başka yöntemlere de ihtiyaç duyulmaktadır [21]. Klinik farmakologlar, RKÇ'nin tanıtımına öncülük eden kişiler olarak bilinmelerine rağmen günümüzde, RKÇ, tıbbın hemen hemen bütün uzmanlık alanlarındaki araştırmacılar tarafından ilerletilmiş ve yalnızca klinik farmakologların ilgi alanı olmaktan çıkmıştır. RKÇ, hala çoğu ilaç değerlendirmesinin temelini oluşturduğundan, klinik farmakologların tamamı tarafından bilinmesi gereken bir yöntemdir. İlaçların etki mekanizmasına bağlı öngörülebilir ve nispeten sık görülen ADR'lerin tespit edilmesi, klinik farmakologların fark yaratacağı alanlardan biridir. Diğer bir alan ise, klinik araştırmalarda ilaç etkisinin ölçümü olarak biyomarkerlerin değerlendirilmesidir. Yeni ilaç olduğunda, yukarıda tanımlanan çalışmalar Faz I klinik araştırmalarının parçasıdır.

Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi. Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ), klinik farmakolojinin önemli katkılar sağladığı bilimsel medikal bir teknolojidir. İlaç konsantrasyonlarının, kanda ya da plazmada ölçümü, bireysel olarak ilaca maruziyetin (*individual drug exposure*) niteliğini gösterir. Yani, verilen dozda, beklenen değerlere ulaşıp-ulaşılmadığının ve plazmada önerilen hedef konsantrasyon aralığında optimum terapötik etki ya da artmış ADR riski gelişip-gelişmediğinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu sebeple, terapötik penceresi dar olan ve verilen dozda bireyler arası farmakokinetik farklılıklar nedeniyle, bireysel maruziyeti öngörebilmenin zor olduğu ilaçlarda, TİDİ'nin klinikte kullanımı aşıkardır. ADR'lere ya da tedavinin başarısız olduğu durumlarda, bireysel doz ayarlamalarının yapılmasına doğrudan rehberlik edebilir. TİDİ, plazmadaki ilaç konsantrasyonundan yola çıkarak, hedef organdaki konsantrasyonun tahmin edilmesi temeline dayanır. Ancak, bu durum, sinir sistemini aktive eden bazı ilaçlar ya da lokalize doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antiinfektif ajanlarda olduğu gibi her durum için geçerli değildir.

Rutin klinik örnekler ile yapılan TİDİ araştırmaları, yaşlılar, çocuklar ve karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan risk grubundaki hastalarda ilaçların güvenli kullanımları açısından önem taşır. Ayrıca bu araştırma, ilaç-ilaç etkileşimlerinin saptanması/yönetilmesine ve ilaç eliminasyonunda rol oynayan genetik polimorfizmlerin klinik etkisinin anlaşılmasına yardım eder.

İnsan genomunun haritalanması ve biyoteknoloji, moleküler tıp alanında ortaya çıkan devrim niteliğindeki gelişmeleri takiben 21. yy'ın başında ilaç araştırmalarıyla ilgili yürütülen çalışmalar, genetik varyasyonların; ilaçları metabolize eden enzimlerin, ilaç taşıyıcılarının ve reseptörlerin fonksiyonları ve kapasiteleri üzerindeki rolü ve bunların ilaç tedavisinin klinik etkileriyle olan ilişkisinin anlaşılmasını amaçlar. Şimdilerde, çoğu TİDİ laboratuvarı, TİDİ'nin yanı sıra genotipleme hizmeti de sunmaktadır. TİDİ'ye ek olarak medikal bilgi bireyselleştirilmiş, klinik bir yorum için hayati önem taşır.

Klinik farmakologların, uygulamaları gerekmesede, kullandıkları laboratuvar yöntemlerine ait prensipleri anlamaya ihtiyaçları vardır. TİDİ ya da farmakogenetikte yürütülen deneysel çalışmalarda, klinik farmakoloğun esas sorumluluğu, klinikle ilgili bir problemi açık ve kesin bir biçimde ifade etmek, problemin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacak çalışma tasarlamak, çalışmada yer alacak gönüllülerden elde edilen sonuçların klinik uygulamaya aktarılmasından tıbbi olarak sorumlu olmaktır.

Farmakovijilans. Piyasaya sürülen yeni bir ilaç, sadece 3-5000 hastada test edilebilmektedir. İlacın etkisinin plasebodan daha üstün ya da kıyaslanabilir olduğunu hatta mevcut tedaviden daha iyi olduğunu gösteren elle tutulur geçerli belgelere (*solid documents*) gereksinim vardır. İlacın en sık görülen advers etkilerinin, özellikle de temel farmakolojik özelliklerinden yola çıkılarak öngörülebilirlerinin veya hali hazırda açıklanmış olanların, bilinmesi gerekir. Bununla birlikte, pazarlama sırasında, 10,000 kişide bir ya da daha az sıklıkla ortaya çıkan, ilacın temel farmakolojisiyle açıklanamayan, nadir fakat ciddi ya da ölümlü sonuçlanabilen ADR'ler, fark edilemeyebilir ya da tanımlanamayabilir. Spontan ADR raporlaması, ilaçla ilgili bilinmeyen toksisiteyi saptamak amacıyla yapılır ve ADR görülen kişilerin olgu raporlarının toplanması yoluyla yürütülür. Veri madenciliği (*data mining*) ilaç alımı ile advers olay gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla bilgisayarlar programları ve algoritmalar kullanmak ve geliştirmekle uğraşılmasıdır.

İlaç Kullanım Çalışmaları. Klinik farmakologlar, ilaçların reçeteleme, dağıtım ve tüketim süreçlerinin ölçümü, anlaşılması ve değerlendirmesi için, tanımlayıcı ve analitik metodlar ile teorilerin derlemesi olarak tanımlanan ilaç kullanım araştırmalarında kilit bir role sahiptir. Bahsedilen süreçlerin, kalitesini arttıracak girişimler de ilaç kullanım araştırmalarının parçasıdır. İlaç kullanımını sıklıkla belirlenmiş günlük doz ("*defined daily dose*" -DDD) ile ölçülmektedir ki bu da ilacın kullanım endikasyonunda yetişkin bir kişi için belirlenmiş olan idame dozun tanımıdır.

Farmakoepidemioloji. RKÇ'nin yapılması çalışma etik dışı ise (fetüste zararlı etkileri araştıran çalışmalarda olduğu gibi) ya da çok sayıda hasta gerektiriyor (hipotez testi veya sinyal saptama (*signal generation*) çalışmaları gibi) ise imkansız olabilmektedir. Geniş popülasyonlarda, ilaçların kullanımını ve etkilerini araştıran bilim dalı olarak tanımlanan farmakoepidemiolojinin kurulmasında klinik farmakologlar öncülük etmişlerdir. Farmakoepidemioloji, çalışmalarında, hem klinik farmakolojinin hem de epidemiolojinin metodlarını kullanır. Çalışmanın amacı, bir sinyali saptamak, herhangi bir ADR riskini tahmin etmek ya da bir hipotezi test etmek olabilir. Çalışmaların sonuçları, sağlık hizmeti veren kurumlara ve bireysel olarak hastalara tavsiyede bulunmak için kullanılabilir gibi, ilaçların uygun şekilde kullanılmasına ilişkin bir politikanın hazırlanmasında da yararlı olabilir.

Kohort çalışmaları, belirli bir ilaçla tedavi edilen hasta grubunda ortaya çıkan ilaç etkisinin (iyileşme, ölüm, ADR) kaydedilmesiyle yürütülür. İlaçla tedavi edilmeyen hastalardan oluşan grup da kontrol grubu olarak kabul edilir. Rastgele dağılım ve körleme

uygulanmayan çalışmalardır. Bu durum karıştırıcı ve yanlılığa yol açıcı sorun oluşturur fakat geliştirilmiş olan yöntemler ile bu kısmen dzeltilebilmiştir. Vaka-kontrol çalışmalarında, ADR olduğundan şüphelenilen bir semptomu rastlanan hastalardaki ilaç kullanımı, semptomun görülmediği hastalardaki ilaç kullanımıyla kıyaslanır. Böylelikle, gelişmekte olan ADR için tahmini rölatif risk hesaplanabilir. Bağlantı alışmaları, verinin, kişisel düzeydeki reçete veritabanından (*individual level prescription databases*), sağlık sonuçlarının yer aldığı veritabanına (*health outcome databases*) aktarılmasıyla gerçekleştirilir. Farmakoepidemioloji, klinik farmakolojide yeni ve önemli bir gelişmedir.

Farmakoekonomi: Farmasötik rnlerin, hizmetlerin ve programların yanı sıra diğer sağlık girişimlerinin de klinik, ekonomik ve insani yönünü değerlendiren bilimsel bir disiplindir. Amacı, sağlıkta karar vericilere, sağlık hizmeti sağlayanlara ve hastalara, sağlık hizmetlerinin en iyi sonuç vermesi ve kaynakların en iyi şekilde kullanılabilmesi için değerli bilgiler sağlamaktır. Farmakoekonomi; ilaçlar ile ilgili değerlendirmelerde sağlık ekonomisi, klinik değerlendirme, risk analizi, teknoloji değerlendirmesi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (*health-related quality of life*), epidemioloji, karar verme bilimleri (*decision sciences*) ve sağlık hizmetleri araştırmalarını içermektedir. Klinik farmakologlar, araştırmaların doğru tıbbi yorumlarını yapmak için tıbbi önemi olan araştırma sorularını belirlemede ve tıbbi açıdan ilgili önlemleri ortaya koymada en yetkin kişiler olduklarından, farmakoekonomi alanı için önemlidirler.

Bu dalda bir klinik farmakoloğun ana görevi, yeni bir ilacın var olan tedavilere göre klinik açıdan herhangi bir üstünlüğü olup olmadığını belirlemek amacıyla, klinik çalışmaların verilerinin genel analize dahil edilmesi için kalite ve uygunluğunu belirlemektir.

Sağlık ekonomistlerinin geliştirdiği maliyet-etkililik modeline koymak için ‘yarar’ ve ‘etkililik’in nesnel niceliksel değerlendirmesinin yapılması gereklidir. Klinik farmakolog, üreticinin değerlendirme ya da iddiası ile uyumlu olmayan şekilde sonuçlanabilecek bu değerlendirmeyi yapabilecek yegane kişidir.

6.2 Eğitim

Reçete yazanlar üzerinde artan talep. Doktorların çoğu için, hastalarının sağlığını etkilemede ilaç tedavisi temel araçtır. Yeni mezun doktorların göreve başlar başlamaz hemen reçete yazmaları beklenmektedir. Sağlık sisteminde görev yapan bu grup üzerinde reçete yazma talepleri birçok önemli yeni koşul nedeniyle artmıştır:

- Piyasada var olan ilaç sayısının sürekli artması nedeniyle doktorlar sıklıkla daha az bildikleri ilaçları reçete etmek zorunda kalmaktadır.
- Hastalar daha fazla ilaç almaktadır. Bu durumda tedavi rejimleri daha kompleks hale gelmekte ve ilaç etkileşimleri için risk artmaktadır.
- Birçoğu önlenilecek nitelikteki tıbbi hatalar ve ADR'ler, halk sağlığı için önemli sorundur.
- İlaç alan hastalar, genelde daha yaşlı ve hasta olup, advers olaylara daha duyarlıdır.
- Hasta sayısı artmaktadır. Bu da doktorların üzerindeki reçete yükünü arttırmaktadır.
- Kanıta dayalı tıbbın ve sağlık teknolojisi değerlendirmelerinin yaygınlaşması ilaçların yararlı ve advers etkilerinin daha güvenilir bir şekilde kaydedilmesini sağlamış ve bu bilgi, ilaçların kullanımını standardize eden klinik rehberlerin sayısını arttırmıştır.
- Kendi seçtikleri tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilen hastalar doktorlarından ilaçlar hakkında da bilgilendirme beklemektedir.
- Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde eğitimli tıbbi personele erişimde yetersizlik.
- Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde, özellikle Afrika'da, HIV/AIDS ve tüberküloz gibi kronik hastalıkların tedavisinde kötü kalite ilaç ve kombine tedavilere bağlı giderek artan sorunlar.
- Hastalar ve reçete yazan hekimler için fikir edinebilecekleri ve yanlış bilgi alabilecekleri çok fazla kaynak bulunması ki bunda çoğunlukla artan internet erişimi rol oynamaktadır.
- İlaç şirketlerinin pazarlama aktiviteleri maliyet-etkili reçete yazımını tehdit eden bir sorundur. Bu durum gelecekte tüketicilere yönelik olarak yapılacak reklamlar ile daha da fazla sorun oluşturabilecektir.

İlaçların reçete edilmesi, yararlarının yanı sıra ciddi zararlı etki riski taşıyan, beceri gerektiren bir iştir. Yeni mezun hekimler yüksek risk taşıyan girişimlerden genellikle uzak

tutulmalarına rağmen göreve başladıkları ilk günden itibaren güçlü ilaçları reçete etmeleri sıklıkla kendilerinden beklenmektedir. Gerçekten de yeterli deneyime sahip olmayan bu doktorlar birçok sağlık sisteminde hastane reçetelerinin çoğunu yazar. Bu yüzden tüm hekimler, mezun olduklarında, klinik farmakoloji biliminin desteği ile, rasyonel reçetelendirmenin temelini oluşturacak pratik reçete yazma prensipleri konusunda iyi bir altyapıya sahip olmalıdır. Tıbbın çoğu alanında reçete yazan kişinin başarısı temel olarak, eğitimine ve farmakoterapideki değişikliklere uyum sağlama yeteneğine bağlıdır. Eczacı gibi diğer sağlık personelinin artan desteği, reçete destek sistemlerinin ve elektronik reçetelendirmenin varlığı, reçete yazanlara işlerinde yardımcı olacaktır ancak bunlar hiçbir zaman eğitim ve uygulamanın yerini tutamaz.

Reçete yazanların eğitim eksikliğinin ve ilaçları yeterince tanınamalarının ciddi reçetelendirme hatalarına yol açan önemli bir neden olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır [22]. Yeni mezun hekimler, reçete yazmayı, mesleklerinin en az hazırlandıkları ve en zorlandıkları yönü olarak görürler. DSÖ tarafından hazırlanmış olan ‘İyi Reçete Yazma Rehberi’ ile olduğu gibi eğitime yapılan müdahalelerin, reçete yazma performansını arttırdığı gösterilmiştir.

Mezuniyet öncesi eğitim: Mezuniyet öncesi tıp eğitiminde temel amaç tüm öğrencilere gerekli bilgi, beceri ve davranışı kazandırmaya yönelik eğitim fırsatları sağlamak ve bu hedeflere erişilip-erişilmediğini uygun değerlendirme yöntemleri ile değerlendirmektir.

1960’lı yıllarda, geliştirilen ilaç sayısının artmaya başlaması ile klinik farmakoloji (*Clinical Pharmacology and Therapeutics*) yeni bir disiplin olarak kurulmuş ve birçok tıp fakültesi klinik farmakolojiyi müfredatlarına ayrı bir kurs olarak entegre etmiştir. Tıp fakültelerinin çoğunda eğitimin ilk 2-3 yılında temel farmakoloji, 4.- 6. yıllar arasında da klinik farmakoloji eğitimi verilmektedir. Öğrencilerin klinik eğitimlerine başladıklarında genellikle temel farmakoloji sınavlarından geçmiş olmaları ve ilaçların genel etki mekanizmalarını kavramış olmaları beklenir [23-26].

Klinik farmakoloji müfredatının çekirdek içeriği kritik ilaç değerlendirme üzerinde duran bilgi/anlama, beceri ve tutum olmak üzere ayrılabilir (Ek 1). Bu eğitimin sonuçları klinik pratikte tüm alanlarda ilaçların güvenli ve etkili kullanımı için gereksinimleri kapsamaktadır. Çekirdek öğrenme hedefleri, klinik farmakolojinin esaslarını kapsayan klinik örnekler ile yapılandırılmış terapötik problemler ve belirli ilaçlar ile ilişkilendirilebilir. Spesifik ilaçlar ile ilgili eğitim farklı ülkelerde farklı şekilde organize edilmiştir. Bizim modelimiz ülkede en sık kullanılan 50-100 ilacın yer aldığı seçilmiş ilaç listesi üzerine odaklanan eğitimidir, ki bu ilaçlar da o ülkedeki hastalık görülme paterni ile belirlenmektedir.

Bu ilaçlar, farmakolojik özelliklerine ve AİK'in temelini oluşturan önemli farmakodinamik/farmakokinetik özelliklerine göre seçilmelidir. İlaç listesi, Ulusal İlaç Listesi'ne, 'Akılcı İlaç Kullanımı' için bölgesel listeye ya da DSÖ Temel İlaçlar Listesi'ne benzer olabilir, ancak normalde bu listelerdekinden çok daha az ilacı kapsayacaktır. Uzun bir ilaç listesinden kaçınılmalıdır, çünkü profesyonel ilaç reçetelendirme mezuniyetten birkaç yıl sonra, hekim uzmanlık alanını seçince gerçekleşecektir. Öyleyse, reçete yazanların aşına olması gereken spesifik ilaç listeleri uzmanlık dallarına, örneğin pratisyen hekimler, dahiliyeciler, psikiyatristler ve onkologlara göre farklılık gösterecektir. Dolayısıyla sıklıkla reçete edilen bu ilaçları belirleyecek olan klinik farmakolojideki mezuniyet öncesi eğitimden çok mezuniyet sonrası ve sürekli eğitim olacaktır. Ancak, klinik farmakolojinin temel prensiplerinin kavranmış olması, hekimlere, mesleki uygulamaları sırasında karşılaşacakları herhangi bir ilaç hakkında bilgi edinmeleri konusunda mantıksal bir yaklaşımda bulunmalarına olanak vermelidir. Mezuniyet öncesi tıp eğitim müfredatında klinik farmakoloji eğitiminin nasıl verileceği hakkında temel öneriler aşağıda özetlenmiştir:

- Klinik farmakoloji ve reçetelendirme (ya da eşdeğeri) müfredatın önemli bir parçası olarak tanımlanmalı, ya kendi başına bir ders olarak ya da diğer modüllerin içerisine yerleştirilmiş olarak tüm yıllardaki öğrencilere okutulmalıdır.
- Klinik farmakolojide, ilaçlar hakkında bilgi ve kavrayış, reçetelendirme becerisi ve farmakoterapiye yönelik tutumlar gibi çekirdek öğrenme hedefleri açıkça tanımlanmalıdır.
- Çok sayıda ilaç varlığının getirdiği zorluğun önüne geçmek için öğrenme, DSÖ'nün 'Temel İlaçlar' politikasını geliştirirken kullandığı sürece benzer şekilde, sık kullanılan ilaçlardan oluşan çekirdek liste (öğrenci formülleri/kodeksi) üzerinde yoğunlaştırılmalıdır.
- Ana öğrenme hedeflerine ulaşıp ulaşılmadığını gösteren tanımlanabilir ve güçlü bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu, karma bir değerlendirmenin parçası olabilir, ancak bu alandaki kötü performans, değerlendirmenin diğer unsurlarındaki iyi performans ile telafi edilmemelidir.

Öğrenci formülleri/kodeksi. Tıp öğrencileri genellikle öğrenimleri boyunca karşılaştıkları çok sayıda ilaç karşısında şaşkına dönerler. Bu, onların moralini bozar ve öğrenmede açıklık ve nesnellik kaybına yol açar. Yukarıda önerildiği gibi, potansiyel çözüm yolu 'öğrenci formülleri/kodeksi' olarak kabul edilecek çekirdek ilaç listesi geliştirmektir. Böylece çalışma önceliği bu listeye verilir, gerçekçi ve ulaşılabilir öğrenme hedefleri ortaya konabilir. Avrupa

ve başka ülkelerdeki tıp fakültelerinde bu yöntem halen uygulanmaktadır. Liste, en sık reçete edilen ve sık görülen hastalıkların tedavisinde kullanılan 50 – 100 ilacı kapsamalıdır. Her ilaç ya da ilaç grubu için öğrencilerden etki mekanizmalarını öğrenmeleri, uygun endikasyon ve kontrendikasyonları tanımaları, ilaç etkilerinin nasıl izleneceğini bilmeleri ve bu özelliklerin en çarpıcı yönlerini hastalara açıklayabilmeleri beklenebilir. Öğrenciler akılcı olmayan ilaç tedavisini durdurma prensiplerini de öğrenmelidir. Çekirdek ilaç listesi organ sistemine göre düzenlenebilir ve sık kullanıldığı hastalıklar belirtilebilir. Bu düzenleme, klinik farmakoloji öğrenimi için probleme dayalı yaklaşımın uygunluğunu ve klinik farmakolojinin sisteme dayalı müfredat içine ne kadar kolay entegre edilebileceğini gösterir.

Klinik farmakoloji çekirdek müfredatının uygulanması. Tıp derslerinin yapısındaki değişiklik nedeniyle klinik farmakoloji çekirdek müfredatının uygulanmasında yerel çözümler ortaya konmalıdır. Geleneksel düzenlemelerin bulunduğu durumda, farmakoloji ve daha sonra klinik farmakoloji ya da farmakoterapi gibi bilimsel disiplinleri içeren bir prelinik dönem konabilir ve bu model çok basittir. Sıklıkla probleme dayalı öğrenimin vurgulandığı ve gerçek entegre bir müfredat oluşturulması amacıyla geleneksel engellerin kaldırıldığı durumda, uygulama daha zor hale gelir. Bu durumlarda, klinik farmakoloji öğrenme hedefleri, eş zamanlı olarak derslerin birkaç yılına yayılmış olan birçok değişik modülün içerisindeki diğer birçok öğrenme hedefi ile birlikte olmak zorundadır. Böylece, etkilerinin sınırlı olduğu birçok modülde öğrenme hedeflerini koordine eden klinik farmakoloji eğitmenleri pratik zorluklarla karşılaşır. Yine de, bütün klinik modüllerde klinik farmakolojinin önemi vurgulanmalı; bu sayede öğrencilere hasta ilaç kartlarını gözleme ve değerlendirme, ilaçların yararlı ve zararlı etkilerini görme, bununla ilgili becerileri (örneğin reçete yazma, doz hesaplama, ilaç hazırlama ve uygulama konusunda bilgilenmek için iyi kalitede bilgiye ulaşma) kazanma fırsatı verildiği belirtilmelidir.

Klinik farmakoloji liderliği. Klinik farmakoloji çekirdek müfredatının, özellikle entegre bir kurs içerisine başarıyla yerleştirilmesinde anahtar faktör güçlü ve istekli bir liderliktir. Bütün tıp fakülteleri, uygulamayı denetleyen ve kurs süresince güvenli ve etkili ilaç kullanımının genel kurallarının vurgulanmasını sağlayan bir kişi belirlemelidir. Bu görev ideal olarak klinik farmakoloji geçmişi ve eğitimi olan kıdemli bir kişi tarafından yürütülmelidir. Meslektaşlarının yanı sıra klinik farmakoloji eğitimi alan öğrenciler bu kişiye yardım edebilir. Klinik farmakoloji bölümleri olmayan tıp fakültelerinde, klinik farmakoloji prensiplerinin müfredat içinde etkin olmasını sağlamak amacıyla diğer uzmanlık dallarından istekli bir kişi belirlenmelidir. Klinik farmakoloji hedeflerinin koordinasyonu, sıklıkla organ temelli uzmanlıklardan birçok eğitime devredilebilir. Bu kişiler de, bu prensipleri vurgulamaları ve

öğrencilerine ilaçların her bir organ sisteminin dışında da etkileri olduğunu hatırlatmaları konusunda cesaretlendirilmelidirler. Yalnızca ilaçlar ve klinik durumlar arasında bağlantı kurmak, reçete yazmaya başlama kararı ile ilişkili karmaşık düşüncelerin anlaşılabilmesi için yeterli değildir. Bütün okullar, öğrencilerinin, ilaç tedavisinin yararlı ve zararlı etkilerini karşılaştırma, ilaç yazma ve tedavi etkilerini takip etme gibi pratik konular konusunda yeterli eğitimi aldığından emin olmalıdır. Genellikle klinik farmakoloji uzmanlarından daha fazla sayıda olan klinik eczacılar da, diğer farmakoterapötik uzmanlarla birlikte çalışarak, klinikte öğrenmeyi destekleme konusunda önemli role sahiptir.

Öğrenme teknikleri. Çekirdek müfredatın başarılı bir şekilde uygulanması için yerel tercihlere göre değişen birçok teknik (örneğin sunumlar, probleme dayalı öğrenme oturumları) kullanılabilir, ancak içerik pasif öğrenme yerine giderek artan araştırmacı öğrenmeyi temel almalıdır. Büyük grup ve küçük gruplarda eğitim, pratik dersler ve kendi kendine öğrenme fırsatları arasında uygun bir denge kurulmalıdır. Klinik farmakolojinin çekirdek müfredatı, giderek beğenilen probleme dayalı öğrenme tekniğinden yararlanmak için çok elverişlidir. Çoğu reçetelendirmede, doğrudan klinik sorun çözülmeye çalışılır ve bunun için Ek I'de özetlenen uygun bilgi, beceri ve tutumlara sahip olmak gerekmektedir. Bazı okullar, öğrencilere, önce olgu hakkında bilgi veren ve sonra reçetelendirme ve tedavi ile ilgili direkt problemler yönelten 'terapötik olgu tartışmaları' serileri hazırlamıştır. Bu uygulama, oldukça geniş gruplarla bile canlı olarak yapılabilir ya da birkaç hafta boyunca belirli aralıklarla araştırılıp tartışılabilir. Klinik farmakoloji eğitiminde diğer yaklaşımlar arasında tedavi ile ilgili tartışmaları içeren olgu sunumları yazmak (örneğin öğrenci karnesi olguları), iletişim becerileri açısından hastalarda reçetelendirme kararlarını tartışmak, ilaçları içeren klinik deneyleri eleştirel yönde incelemek, yeni ilaç başvurularını değerlendirmek ve ilaçlar hakkında bilgileri araştırmak sayılabilir.

e-Öğrenme. Çoğu klinik farmakoloji bölümünde artık klinik farmakoloji konularında kendi kendini değerlendirme fırsatları mevcuttur. Kuşkusuz, öğrencilerin, güvenilir ilaç bilgilerine elektronik ortamda nasıl ulaşacakları konusunda eğitilmeleri önem taşır. Bilgisayar destekli öğrenme paketlerine daima ulaşılabilir. Sanal gerçeklik çevrelerindeki gelişmelerin de katkısıyla kağıt üzerine reçetelendirmelerin elektronik ortama kayması, gerçek dünyadaki tedavilerin giderek artan derecede gerçekçi bir simülasyonunu oluşturabilecektir [27]. E-öğrenme yaklaşımının, eğitilmiş kadro eksikliği çeken, kaynakları fakir ülkeler için büyük önem taşıyacağı öngörülmektedir. Yenilikçi eğitmenler uzaktan öğrenme, etkileşimli eğitmen – öğrenci ilişkisini sağlamak için yüksek hızlı akademik ağları kullanabilmelidir. Bu durum, birçok gelişmekte olan ülke için de geçerli olabilir.

Değerlendirme. Değerlendirme, öğrenmeyi olumlu yönde etkiler; klinik farmakolojinin öneminin vurgulanmasında ve mezunların mesleği uygulamaya hazır olup olmadıklarının ölçülmesinde kritik önem taşır. Tüm tıp fakülteleri, öğrencilerin müfredatın gerektirdiği bilgi ve becerileri edinip edinmediklerini gösterecek geçerli ve güvenilir değerlendirme yöntemlerine sahip olmalıdır. Değerlendirmenin yalnızca bilgi tabanlı olmayıp pratik becerilerin (örneğin reçete yazma, hastaya ilaç hakkında bilgi verme, potansiyel olarak zararlı reçetelerin belirlenmesi) edinilip edinilmediğini denetlemesi gerektiği de önemlidir. Bu tür bir değerlendirme için ideal yöntem objektif yapılandırılmış klinik sınavdır ("*Objective structured clinical examination*" -OSCE). Müfredat değişiklikleri entegre sınavlarda birçok değişik öğrenme hedefinin bir arada değerlendirilmesini zorunlu kıldığı için artık görece az sayıda okulda geleneksel klinik farmakoloji sınavı uygulanmaktadır. Böyle sınavlarda, akılcı reçetelendirmeyi destekleyen bilgi ve becerileri denetleyen açık, tanımlanabilir ve güçlü bir bölüm olmalıdır. Ayrıca değerlendirme entegre de olsa, disipline dayalı değerlendirmelerin bir parçası da olsa, öğrencilerin reçete yazma ya da tedavi etmedeki kötü performanslarını diğer bölümlerdeki iyi performansları ile telafi edebilmeleri uygun değildir. Öğrencilere tıp öğrenimleri boyunca düzenli aralıklarla formatif değerlendirmeler uygulanmalı ve kendi kendilerini değerlendirme fırsatı verilmelidir.

Kalite güvencesi. Bütün okullar, sağladıkları klinik farmakoloji öğrenme fırsatlarının ve değerlendirmelerin amaca uygun olduğunu, yani mezunlarına yeterli bilgi ve beceriyi kazandırdığını garanti eden bir çeşit dış kalite güvencesine sahip olmalıdır. Bu denetimler, bu bölümde daha önce anlatılan hedeflere ulaşıp ulaşılmadığını gözden geçirmelidir. Klinik farmakoloji uzmanlığı olan dış denetçilerin atanması da uygun standartların karşılanmış olduğunu garanti etmeye yardımcı olur.

Uzmanlık sonrası eğitim. Yeni ilaçların piyasaya çıkması ve klinik pratikte zaten kullanılmakta olan ilaçlar ile ilgili bilgilerin hızla değişmesi nedeniyle klinik farmakoloji ve reçetelendirme eğitimi uzmanlık sonrası tıpta da devam eden bir süreç olmalıdır. (Ek II). Önceki bölümde uzmanlık sonrası eğitimin üzerinde gelişeceği sağlam bir altyapı oluşturmanın önemi özetlenmiştir. Mezuniyet öncesi eğitimdeki geniş kapsamlı ve denetlemeli reçetelendirme, takip eden yıllarda yerini daha spesifik ve daha az denetleme gerektiren reçetelendirmeye bırakmalıdır. Uzmanlık eğitim müfredatı ve ilişkili değerlendirmeler, klinik farmakoloji prensiplerinin ve bilgisinin geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir. Birinci basamak sağlık uzmanları veya hastaneye dayalı bilim dalları uzmanları söz konusu olduğunda, sürekli tıp eğitimi (STE) (Sürekli Profesyonel Gelişme olarak da bilinir) düzenlemeleri, bilgi ve becerilerin güncellenmesi ve pratik uygulamaların

teşvik edilmesinde önemli olacaktır. Bazı ülkelerde reçete yazan yeni grupların (örn, eczacılar, hemşireler) ortaya çıkması, klinik farmakoloji eğitiminin, sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesinde kullanılmasında yeni bir fırsat yaratmaktadır. Uzmanlık sonrası klinik farmakoloji eğitiminin önünde bazı önemli zorluklar vardır. Muhtemelen en önemlisi zaten çok yoğun olan klinik çalışma programı içerisinde gerekli zamanı ayırabilmektir. Ancak daha esnek web tabanlı öğrenme çözümlerinin geliştirilmesi ve lisans yenileme / tekrar geçerlilik kazandırma süreçlerinde tüm doktorların STE için zaman ayırmaları gerektiğinin kabul görmesiyle, bu problem giderek çözüme kavuşmaktadır. Diğer önemli zorluk iyi kalitede ve promosyonel olmayan eğitimin sağlanmasıdır. Son yıllarda ilaç şirketleri, uzmanlık sonrası eğitimin sağlanmasında yüksek bütçeli çok etkili bir rol oynamıştır. Klinik farmakologlar, eczacılar ve diğer farmakoterapötik uzmanların desteği ile promosyonel olmayan eğitim faaliyetlerinin düzenlemesine katkıda bulunma fırsatlarını kullanmalıdır.

6.3 Hasta Bakımı

Giriş. Klinik farmakoloji hizmetlerinin sağlık hizmetlerine nasıl entegre edilebileceği daha önce söz edilen DSÖ Teknik Raporu'nda 1970'de özetlenmişti [1]. 1977 yılında DSÖ Avrupa Bölgesel Ofisi tarafından görevlendirilen bir çalışma grubu, bu bilim dalının sağlık hizmetlerinde üstlenmesi gereken görevlerin ayrıntılarını ortaya koydu [28]; bunu on yıl gibi bir süre sonra DSÖ'nün aynı yöndeki çalışması izledi [17]. Bu önerilere uyum, ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte genel olarak tatmin edici düzeyde olmamıştır.

Hasta bakımında konvansiyonel ilaç tedavisinin kalite ve sonuçları, hasta popülasyonlarının ve bireysel hastaların ihtiyaçlarına göre maliyet – etkili ve kanıta dayalı ilaç tedavisi ile önemli ölçüde iyileştirilebilir. İlaç geliştirilmesindeki ilerlemeler, hastalara yeni ilaçlar, yeni ilaç kombinasyonları, pahalı biyolojik ilaçlar ve hastalıkların moleküler özelliklerine uyarlanmış hedefe yönelik ilaç tedavisi olanaklarını sağlar [29,30]. Kanıta dayalı ilaç bilgilerine kolay ulaşım, doktorlar ve sağlık personeline, ilaç tedavisinin etkililiği ve güvenliliğini takip etmede ve sınırlı kaynakların optimal kullanımında yardımcı olacaktır [31,32].

Bugün, hastalar ve hasta organizasyonları, var olan tedavilere göre yeni tedavilerin hasta sağlığına ne getirebileceğini araştırmaya oldukça isteklidir, ancak yeni ilaç ve ilaç kombinasyonları, bütün hastalar ve sağlık kurumları tarafından karşılanamayabilir. Sonuç olarak, ilaç seçimi ve geri ödeme kararlarını yönlendirebilmek için, yeni ilaç tedavilerinin genel maliyet-etkililiğine toplumsal açıdan bakmaya daha fazla özen gösterilmelidir [29,33,34]. İlaçları eleştirel yönden değerlendiren klinik farmakoloji; klinisyenler, eczacılar,

yöneticiler, politikacılar ile sağlık kurumlarının içindeki ve dışındaki ilaç şirketleri arasındaki bilgi açığını kapatacak köprü görevi görmektedir.

Ülkenin zenginliğinden bağımsız olarak bütün sağlık sistemlerinde ilaç tedavisinin kalitesi iyileştirilebilir. İyi dokümente edilmiş ilaçlar yazıldığında ve ilaçlar tıbbi, sosyal ve çevresel koşullara uygun olarak kullanıldığında, hastalara etkili ve güvenli tedavi sağlanabilir. AİK'i düzenleyen prensipleri iyileştirebilmek için ilaçlar ve onların klinik pratikteki kullanımları arasındaki bilgi açığının azaltılması gerekir. Bu prensipler, öğrenciler, hekimler ve sağlık personeli tarafından günlük klinik pratiklerinde öğrenilmeli, uygulanmalı ve yayılmalıdır (35). İlaç tedavisindeki bilgi – uygulama arasındaki açığı azaltmanın en iyi yolu, etkileşimli sürekli tıp eğitimi ve kanıta dayalı rehberlere kolay elektronik ulaşım ile kombine edilmiş pratik ağırlıklı kalite denetim programları da içeren çok yönlü bir yaklaşımın kullanılmasıdır (34). Sağlık kurumlarının karşı karşıya olduğu kaynak sıkıntısı göz önüne alındığında, AİK prensipleri sağlık planlaması ve kaynakların sağlanması ile entegre edilmelidir.

İlaç değerlendirmesine ve AİK prensiplerine odaklanmış klinik farmakologlar, sağlık hizmetlerinde çok gereklidir (29,33,35). Klinik farmakologlar sağlık personeli ilaç değerlendirme prensipleri konusunda eğitmeli, bilimsel kanıtlara dayalı olarak hazırlanan rehberlerin ve ilaç önerilerinin kullanımını yaygınlaştırmalıdır. Yeni ilaçların fiyatlarındaki acımasız artış göz önüne alındığında, özel çıkar gruplarının uygunsuz etkilerinden bağımsız önyargısız kararlar özellikle önem taşımaktadır.

Temel klinik farmakoloji hizmetleri. Bu hizmetler ve önemleri ülkeden ülkeye değişeceği için belirli bir sıraya göre dizilmemiştir.

- a. *İlaç ve Tedavi Komisyonlarına (İTK) katılım,* bir klinik farmakolog için öncelikli olmalıdır, çünkü bu komisyonlar akılcı ilaç reçetelendirmenin temelini oluşturmaktadır [31]. İTK ları, DSÖ Temel İlaç kavramına uygun olarak sık görülen hastalıklar için ilaç önerileri (Akılcı İlaç Listeleri) yayınlamalıdır [31,35]. Klinik farmakologlar, İTK üyelerini kritik ilaç değerlendirme konusunda eğitme sorumluluğu taşımalıdır. Onlar, bu ilaç önerilerinin, bilimsel kanıtlara ve çeşitli farmakoterapötik alanlardaki bağımsız ilaç uzmanlarınca belirlenen tıbbi gerekliliklere dayandığını garanti altına almalıdır.

Klinik farmakologlar, var olan bütçe içerisinde sağlık hizmetlerini iyileştirmeyi hedefleyen Ulusal Tıp Politikası'nın geliştirilmesinde de görev almalıdır (*sayfa 544'deki 6.5 Hükümetler bölümüne de bakınız*).

- b. Eski ve yeni tedavilere ait *kritik ilaç değerlendirmesi*, hasta bakımının temelidir. Bu, klinik konsültasyonlarda, İTK hizmetlerinde, klinik meslektaşlar ve klinikler arasında ilaç seçimi ve klinik çalışmaların planlanmasında çekirdek bir hizmet olarak kabul edilmelidir. Kritik ilaç değerlendirme, klinik meslektaşlar ve diğer sağlık uzmanlarının STE’nde ana tema olmalıdır. Kritik ilaç değerlendirme AİK’in temelidir ve hem zengin ülkeler hem de kaynakları sınırlı ülkeler için önemlidir. Kritik ilaç değerlendirmenin rolü, yeni ve pahalı ilaç tedavileri ve ilaç kombinasyonları söz konusu olduğunda özellikle önemlidir (*Bölüm 6.2’deki Öğrenme’ye de bakınız*).
- c. *İlaç kullanım çalışmaları ve farmakoepidemiolojik hizmetler* İTK’nın çalışmalarıyla ve kliniklerde, hastanelerde ilaç tedavisinin kalite güvencesi ile yakından ilişkilidir [36,37]. İdeal olarak, klinik dal uzmanlarını, farmakoepidemioloji, farmakoekonomi ve klinik farmakoloji uzmanlarını içine alan multiprofesyonel yaklaşım tercih edilir. Bu hizmet, sağlık hizmetlerinde yeni ilaç tedavilerinin sistematik olarak tanınması ve takibi için önemli olup gelecekte sağlık kuruluşlarının ilaç kullanımına dair tahminde rol oynayabilir [34]. İlaç kullanımı hakkındaki bilgiler, reçete yazanların ilaç tavsiyelerine bağlı kalmaları ile ilgili izlem çalışmaları için ön şarttır.
- d. *İlaç bilgi servisleri*, birincil olarak klinisyenlere hastalardaki ilaç problemlerini değerlendirme ve çözme konusunda rehberlik etmeyi amaçlar. İlaç bilgi servisi çalışmasının tanımlayıcı bölümü sıklıkla eczacılar tarafından iyi bir şekilde yapılabilmeyle birlikte, servisin probleme dayalı olarak sağlanması, en iyi şekilde gerekli tıbbi eğitimi almış olan klinik farmakolog tarafından yapılabilir. İlaç bilgi servisleri, veri tabanları ve referans kitaplarda sistematik literatür araştırması yanı sıra hasta ile ilişkili tanısal problemlerde de literatür araştırması yaparlar. Bu servis İTKna, kanıta dayalı ilaç önerileri için literatür araştırmalarında destek olmalıdır. Bir ilaç bilgi servisi aynı zamanda akademik ilaç detaylandırmasına tarafsız ilaç bilgisi sağlanması için yardımcı olur. Bunun, ilaç önerilerine ve rehberlerine bağlı kalınmasını iyileştirdiği iyi bilinmektedir ve bu, İTK aktivitelerinin bir parçası olmalıdır [38].
- e. *Farmakovijilans hizmetleri*, klinisyenler ya da diğer reçete yazanların bildirdikleri ADR raporlarını bölgesel ya da ulusal düzeyde koordine eden merkez olma sorumluluğunu kapsayabilir [39]. Bu raporlar sistematik olarak değerlendirilmeli ve sonuçlar raporu veren klinisyenler ile paylaşılmalıdır. İdeal olarak, seçilmiş olgularda var olan yöntemlerle ilaç analizi yapılmalıdır. Fransa ve İsveç gibi ülkelerde bölgesel farmakovijilans merkezleri başarıyla hizmete girmiştir [39].

- f. *Sürekli Tıp Eğitimi*. STE’de temel farmakoterapötik alanlar, AİK prensipleri ve yeni ilaçlar ile tedavi ve ilaç kombinasyonları konularına odaklanılmalıdır. Öğrenme için, e-öğrenme araçlarının akademik ilaç detaylandırmasına entegrasyonu gibi interaktif modeller ilgi çekici olabilir. STE interaktif olması tercih edilmelidir, çünkü bu yöntem klinik meslektaşların katılımını en iyi şekilde teşvik edecektir.
- g. *Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi (TİDİ) ve farmakogenetik* hizmetler, ideal olarak Klinik Farmakoloji Bölümü ya da Departmanı tarafından sağlanır. İlaç düzey ölçümü birçok laboratuarda yapılabilir ancak gerçek TİDİ servisleri verilerin, tanı, ilaç etkileşimleri, böbrek fonksiyonu ve farmakogenetiği dikkate alacak şekilde klinik yorumlanmasını da kapsar. Özellikle yaşlı hastalar için önemli bir servis, ilaç dozlarının, artan yaş ile birlikte görülen böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya göre ayarlanmasının sağlanmasıdır. Farmakogenetikteki bilimsel gelişmelerin kliniğe başarılı bir yansımalarının örneği, şimdi artık önlenilebilen abacavir hipersensitivite sendromudur [40]. Bunun da ötesinde, kişiye özel tedavi, özellikle kanser alanında hızla gelişmektedir.
- h. *İlaç suistimalinin tanısı ve önlenmesinde, diğer toksikolojik hizmetlerde ilaç konsantrasyonlarının ölçümü*. Birçok hastanede klinik farmakologlar, ilaç zehirlenmelerinin tanı ve tedavisi gibi toksikolojik hizmetlerden sorumludur. Antidotlar ile nedene yönelik tedaviye ulaşım sınırlı olsa da, ilaç analizi alınan ilacın doğru tanısı, izlem ve ileride korunma için önemlidir. Klinik farmakologların bazı ülkelerdeki yeni bir rolü, sporcular arasında ve toplumda kullanılan anabolik steroidler gibi ajanların kötüye kullanımının önlenmesi çalışmalarına katılımıdır [41].
- i. *Direkt Hasta Hizmetleri*. Klinik farmakologlar hasta bakımına birçok şekilde katkıda bulunabilir. Bazı ülkelerde klinik farmakologlar, özel klinik problemi olan hastalarda (örneğin, yoğun bakım), hipertansiyon gibi özel organ hastalığı olan hastalarda ya da pediatri ve geriatri gibi hasta gruplarında doğrudan hasta bakımı sorumluluğu alırlar. Bazı ülkelerde klinik farmakologlar özellikle terapötik yetmezlik, ADR, ilaç etkileşimleri ve uygunsuz polifarmasi gibi durumlardaki klinik ilaç problemlerini değerlendirir. Klinik farmakologlar, HIV/AIDS, tuberküloz ve sıtma gibi başlıca enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesi, uygulanması ve etkililik ve güvenliliğinin değerlendirilmesine katkıda bulunabilir.
- j. *Elektronik Farmakolojik (e-Farmakolojik) Hizmetler*. Birçok ülkede artık akılcı ilaç reçetelendirme için kanıta dayalı veri tabanlarına web siteleri aracılığı ile ulaşılmaktadır [32,39,42]. Bunlar, elektronik tıp dergilerine entegre edilebilir ve

reçetelenen ilaçların listesine eklenebilir. E-farmakolojik hizmetler; ilaç önerileri hakkında bilgi veritabanları, ilaç-ilaç etkileşimleri, gebe ve emziren kadınlarda kullanılacak ilaçlar, ADR'ler ve ilaca bağlı sorunların çözümü için araçları kapsar. E-farmakolojik hizmetler, yayınlanmış kanıtlar ve klinik uygulamalar arasında bağlantı sağlar. Bu hizmetlerin, fakir ülkelerde cep telefonlarının ve internet erişiminin hızla yaygınlaşması ile birlikte özel önem kazanacağı öngörülmektedir.

6.4 İlaç endüstrisi.

Genel bakış ve endüstri çevresi. İlaç şirketleri yakın zamana kadar yeni ve var olan ilaçların keşfi, geliştirilmesi ve pazarlanmasına öncülük etmiştir. İlaç şirketleri, Pfizer ve GlaxoSmithKline gibi büyük küresel şirketler, daha küçük, genellikle hastalığa odaklanmış uzmanlaşmış şirketler, büyük (örn, Genentech) ve küçük biyoteknoloji şirketleri, jenerik, tezgah üstü ya da tamamlayıcı ilaçlara odaklanmış şirketler gibi geniş bir yelpazede yer alırlar. Klinik farmakolog ilaç keşfi ve kullanımının bütün yönlerine geniş bir açıdan bakar. Farmakokinetik/farmakodinamikten farmakoepidemiyojjiye, farmakovijilanstan (yarar/zarar yönetimi) farmakoekonomiye kadar klinik farmakolojinin bütün alt dalları önemlidir. Daha da önemlisi, klinik farmakolog ilaç hedefi bilgisi, hastalık patofizyolojisi, prelinik ve klinik verileri bir araya getirerek etik, bilgilendirilmiş ve verimli bir şekilde ilaç geliştirilmesine rehberlik edebilir.

Küresel olarak ilaç şirketleri, ortaya çıkan ekonomik, düzenleyici, sosyal ve politik etkilerin sürekli olarak değişimi zorladığı, karmaşık bir çevrede faaliyet göstermektedir. Araştırma ve geliştirmeye yapılan yatırım hızla artmakla birlikte bu artış, pazara yeni ürünler çıkma hızını yakalayamamıştır. Yüksek düzeydeki yatırımlara rağmen kombinatoriyal kimya ve yüksek girip-çıkıtlı tarama (*combinatorial chemistry, high-throughput screening*), akılcı ilaç tasarlama, farmakogenomik, biyoinformatik, hastalık ve yolak modellemesi gibi yenilikçi modellerin yüksek beklentileri en azından şimdilik karşılanamamıştır. Patent sürelerinin dolması ya da jenerik firmalarca etkisiz kılınması birkaç 'blockbuster' ilaca odaklanmış iş modelindeki riskleri belirgin hale getirmektedir; bunların yerini dolduracak yeni ilaçlar bulmak da zordur. Potansiyel olarak çok gelir getirecek bir ilacın geliştirilme sürecinin sonlarında yaşanan başarısızlık ve bazı ilaçların pazara sunulmasından sonra güvenilirlik gerekçesiyle geri çekilmesi, ilaç geliştirme süreci sırasında risk yönetiminde düzenleyici yaklaşımların artmasına yol açmıştır. Başka bir düzey de müşteriler, sağlık sigortacıları ve hükümetlerin giderek artan bir şekilde ilaçlar yerine, elde edilen sağlık sonuçları için ödeme yapmaya odaklanmasıdır. Endüstride kullanılan satış ve pazarlama yaklaşımları

sorgulanmakta ve endüstriye duyulan güven azalmaktadır. Bu faktörler hangi değişikliklere yol açmaktadır?

Keşif düzeyinde, hastalıkların karmaşık olduğu ve tek hedefe odaklanmanın en iyi yaklaşım olmayabileceği kabul edilmektedir; bu da, hedefe yönelik araştırma – geliştirme yerine hastalık modellerine geri dönüşe yol açmaktadır. Önceleri ayrı olan prelinik ve klinik geliştirme süreçleri, dikey olarak, erken keşiften farmakoeкономи ve pazarlamaya kadar uzanan geliştirme ekiplerine entegre edilmektedir. Şirketler, invitro ve prelinik hayvan araştırmalarından insan uygulamalarına verimli geçişi kolaylaştırmak için translayonel araştırmaları ön plana çıkarmaktadır. Biyomarker ve/veya farmakogenomik yaklaşımlara göre yarar görme olasılığı yüksek hedef hasta grupları için ilaçlar geliştirilmekte, böylece tedavinin maliyet-etkililiği artırılmaktadır (kişisel ilaç). Şirketler giderek artan şekilde ilaca yanıt veren hastaları belirleyen tanısal ve ilgili yöntemlerle eşleştirilmiş ilaçları pazarlayacaktır. Gelişmekte olan pazarların ve ilaç geliştirme ve pazarlamanın hedefi olarak ihmal edilmiş hastalıkların seçilmesine verilen önem giderek artmaktadır. Sağlık hizmetlerine para ödeyenlerin maliyet-etkililiğe giderek artan şekilde odaklanmaları, şirketleri, gerçekten yararlı olan ilaçları geliştirmeye yönelmektedir. Biyoteknolojinin gelişmesiyle kimyasal ürünler yerini biyolojik olanlara bırakmakta, bu ise yüksek yarar sağlamakla birlikte yüksek maliyete yol açmaktadır. Büyük şirketler biyoteknoloji ilaç pazarına, lisanslama, sponsorlu araştırma/geliştirme, ortaklık ve genellikle akademik kişiler tarafından kurulan küçük, güçlü, hızlı hareket eden, yenilikçi biyoteknoloji firmalarını satın alma yöntemleriyle girmektedir.

Endüstrinin karşı karşıya kaldığı sorunlara rağmen, toplumun yaşlanması ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yeni pazarların ortaya çıkması ve gelişmesine bağlı olarak 21. yüzyılın ikinci on yılında ilaçlara olan talep ve dolayısıyla pazarın büyüyeceği tahmin edilmektedir. Şirketler, satın alma ve birleşmeler yoluyla güçlenmekte olup bu eğilim devam edecektir. Paradoksal olarak şirketler, küçük pazar, biyoteknoloji ve jenerik firmalarının önemli oyuncular olarak ortaya çıkmasıyla, daha az homojen hale gelebilir.

Genelde bu, klinik farmakoloğun çalışacağı dinamik ve ilginç bir çevredir. Klinik farmakologlar şirketlerde birçok değişik görev üstlenebilir, ancak bunun için, normalde akademik ya da hastane ortamında bilim dalıyla ilgili olanların ötesinde beceri ve uzmanlık kazanması gerekecektir. Mevcut olan roller ve bunların gerektirdiği bilgi, beceri ve tutumlar aşağıda tartışılmıştır.

Endüstride klinik farmakolog için roller ve iş olanakları. Geleneksel roller: Endüstride klinik farmakologlar geleneksel olarak klinik ilaç geliştirmenin erken evrelerinde–planlama,

tasarlama, yönetme, analiz, yorumlama ve insanlarda Faz I ve Faz 2 çalışmalarının raporlanmasında rol almıştır. Bu aktiviteler şunlardır:

- İnsanlarda yapılan faz 1 çalışmaları; insanlarda doz, tolerabilite ve farmakokinetik/ (gerektiğinde) farmakodinamik parametrelerin ilk kez araştırıldığı çalışmalardır. Klinik farmakolog prelinik, translasyonel ilaç/biyomarker, ilaç metabolizması/ farmakokinetik ve toksikoloji ortaklarıyla birlikte var olan tüm verileri toplamak, klinik geliştirmede optimal Faz I stratejisi planlamak ve sonunda pazarlama başvurusu dosyası hazırlamak için çalışır.
- Faz II çalışmaları, sınırlı bir hasta popülasyonunda etkililiği saptamaya yönelik kanıtlar arayan (*proof of concept*) klinik çalışmalardır.
- İlaç etkileşimleri, hastalık durumlarının etkileri, erken ve geç geliştirmede ve yaşlı ya da çocuklar gibi özel hasta gruplarında kullanılan doz formlarının biyoyararlanım ve/veya bioeşdeğerliği gibi konuları araştıran farmakokinetik/farmakodinamik çalışmalarda izlem.

Özel roller: Klinik farmakologlar bilim dalı içerisinde çok çeşitli özel ilgi alanlarına sahip olabilir ve bunların çoğu endüstri ortamına da uyarlanabilir [43-45]. Tıp, farmakoloji/klinik farmakolojide geniş bir altyapısı olan klinik farmakologlar, özel ilgi alanlarını fonksiyonel ve terapötik alan grupları ile entegre edebilirler. Bazı örnekleri şunlardır:

- Prelinik geliştirme
- Farmakogenetik
- Farmakoepidemioloji
- Farmakovijilans (yarar/zarar yönetimi)
- Farmakoekonomi
- Geç klinik geliştirme – Faz III doğrulayıcı çalışmalar

Diğer etkinlikler: Endüstride klinik farmakologlar az ya da çok bir dizi diğer aktivitelerde rol alacaktır; bunların bazıları şunlardır:

- Düzenleyici – başvuruların hazırlanması, düzenleyici kurumlar ile ilişkiler, düzenleyici strateji planlaması
- Dış kaynak kullanımı – sözleşmeli araştırma kuruluşlarının (SAK) ve akademik sözleşmelerin yönetimi

- Danışman – bilimsel ve klinik danışma kurullarının düzenlenmesi ve yönetimi, anahtar konumdaki bilimsel ve klinik danışmanlarla, uygun ürün geliştirilmesini sağlamaya yönelik iletişimin sağlanması
- Fikri mülkiyet yönetimi – patent hazırlıklarına yardım etme; patent avukatlarıyla iletişim ve dünya çapında patent ofislerinden gelen soruların yanıtlanması; patent alma kararı, elde edilen ürün / sonuçların şirket içinde kalması ya da halka sunulması kararı gibi fikri mülkiyet koruma stratejilerinin geliştirilmesi; patent savunması için bilimsel ve klinik öneride bulunma
- Durum tespiti etkinlikleri – verilerin bilimsel ve klinik analizinde yer alma; ürünler ya da firmaların bilimsel, klinik ve pazar potansiyellerini tespit etme
- Yönetimsel ve finansal aktiviteler – insan ve fiziksel kaynaklar – en verimli geliştirme yollarının planlanması – daha hızlı geliştirme daha yüksek net değeri verir

Küçük farmasötik ya da biyoteknoloji firmalarında roller: Bu ortamda klinik farmakolog daha büyük bir rol oynayacak, genel keşif, geliştirme ve pazarlama aktivitelerine katılacaktır. Şirket sıklıkla daha spesifik bir alanda faaliyet gösterecek, geliştirme ya da pazarda daha az sayıda ürünü olacaktır. Rol genellikle daha geniş stratejik planlama, yönetim ve finansal odaklanmayı kapsayacaktır. Klinik farmakologlar işin genelinde finansal pazarlarda fon sağlama, var olan fonlarla ilişkili geliştirme stratejileri, geliştirilen ürünü pazar evresine getirme, lisanslama ya da ürünün daha erken bir geliştirme aşamasında satışı benzeri kararlar verme gibi birçok konu ile ilgilenecektir.

Kariyer yolları. İlaç şirketleri genellikle önceden belirlenmiş bilimsel ve idari kariyer basamaklarına sahiptir. Klinik farmakologlar normalde bilimsel basamaklardan başlar, ancak geniş altyapıları nedeniyle her iki kariyer yolunda da ilerleyebilir. Kariyer yolları, bir proje ya da ürün geliştirme ekibini, santral sinir sistemi veya kardiyovasküler sistem gibi terapötik bir alanı ya da klinik farmakoloji, yarar/zarar yönetimi veya farmakoepidemioloji gibi fonksiyonel bir alanı yönetmeyi kapsayabilir. Daha üst yönetim rollerine terfi edildiğinde şirketin genel keşif, geliştirme ve pazarlama stratejilerine katılım söz konusu olacaktır.

Bilgi, beceri ve tutumlar. Endüstride klinik farmakolog normalde hekim olarak temel eğitim ve klinik farmakolog olarak uzmanlık eğitimi almış olur. Firmalar şirket içi eğitim ya da proje yönetimi gibi endüstriye spesifik gerekli beceriler söz konusu olduğunda dış eğitim sağlarlar. Ancak eğitimin çoğu usta – çırak usulü verilir.

Bu alanlardan bazıları şunlardır:

- Fikri mülkiyet ve bilgi yönetimi
- Stratejik planlama ve proje yönetimi
- Düzenleyici gereklilikler – uluslararası, bölgesel ya da ülkeye özgü
- Mevzuata uygunluk – İyi Laboratuvar Uygulamaları, İyi Klinik Uygulamaları, İyi İmalat Uygulamaları, elektronik ve basılı veri ve bilgi yönetimi
- Karmaşık organizasyonlarda liderlik ve karar vericilik
- Çekirdek iş becerileri – endüstrinin yapısı, endüstride iş ve modellerin ayrıntılı olarak anlaşılması, endüstri sektörleri arasında farklar, ürün değerinin nasıl yaratılacağı ve ölçüleceği gibi.
- Etik ve toplumsal bakış açıları ve geniş endüstri konuları – bir şirket ya da endüstri sektöründe tutumlar ve etik uygulamalar, tıbbi ve pazarlama bölümlerinin bakış açılarının karşılaştırılması, değerler ve aktiviteler

Bir ilaç şirketinde kariyer, klinik farmakolog için ilginç, kamçılayıcı ve tatmin edici olabilir. Her şeyin ötesinde, ilaç geliştirmenin amacı; entellektüel ve bilimsel yaratıcılığı, hem hastalara yarar sağlaması hem de şirket için sürdürülebilir bir iş modeli oluşturması açısından değerli ilaçlara dönüştürmek olmalıdır. Klinik farmakolog endüstri uygulamalarını uygun etik, toplumsal ve tıbbi yollarla etkileyebilecek altyapıya (ve hatta sorumluluğa) sahiptir. Ancak, büyük, ticari bir organizasyon söz konusu olduğunda bunun her zaman kolay, hatta yapılabilir olmayacağı bilinmelidir. Belki son bir uyarı olarak endüstride kariyerin kırılabilir olabileceği belirtilmelidir. Sürekli yapısal değişim ve yeniden organizasyon bazen pozisyon kaybı ile sonuçlanabilir. Esneklik ve hareketlilik istenen özelliklerdir.

6.5. Hükümetler. Klinik farmakolog ilaç tedavisi ve ilaç ürünlerinin değerlendirilmesi konusunda sistematik eğitim almış bir hekimdir. Bu, uzmanlık dalını, ilaç onaylama, pazarlama sonrası izlem, ilaç tedavisi seçimi, geri ödeme kararları ve araştırma projelerinin etik yönden incelenmesi gibi konular ile ilişkili halka yönelik bir dizi etkinlikte uygun ve değerli kılar. Hükümetler ilaçların etik, bilimsel ve geliştirilme yönleri ile ilgili olmalıdır. Bu üç boyutun tamamı ile ilişkili aktiviteler birbirini tamamlar ve herhangi bir hükümetin en önemli görevini oluşturur: halk sağlığının desteklenmesi ve iyileştirilmesi yoluyla vatandaşlarını korumak. Hükümetler ve ilgili kuruluşları, vatandaşlarının içinde olduğu klinik araştırmaların onlara zarar vermediğinden ve temel insan haklarını ihlal etmediğinden emin olmak için gerekli tüm önlemleri almakla yükümlüdür. Bu zorlu görevde güvenliği garantiye

almak için hangi ilaçların (ya da girişimlerin) insanlarda kullanılabileceğine karar vermek amacıyla araştırmalar yapıldığından emin olmak gerekir. Bu görev, planlanan klinik araştırmanın, hem zararları hem de araştırmadan beklenen yararları haklı çıkaracak bilimsel prensiplere uygun olup olmadığını değerlendirmeyi de kapsar. Bu, hükümetlerin rolünün etik boyutunu oluşturur.

Tarih. İki dünya savaşından sonra insan hakları konusunda bazı girişimler başlatıldı ve bunlar 1964’de Helsinki’de Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu’nda yer aldı. Özellikle 1949’da DSÖ ve UNESCO (Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Organizasyonu) himayelerinde Tıp Bilimleri Uluslararası Organizasyonları Konseyi (CIOMS) kuruldu. 1970’lerin sonlarında, CIOMS, DSÖ ile işbirliği içinde, insan denekleri içeren biyomedikal araştırmaların yürütülmesine rehberlik etmesi gereken etik prensiplerin, Helsinki Deklarasyonu’nda belirtildiği gibi, özellikle, kendine özgü sosyoekonomik koşulları, kanun ve düzenlemeleri, idari ve yönetsel uygulamaları olan gelişmekte olan ülkelerde nasıl etkin bir şekilde uygulanabileceğini göstermeye yönelik yönergeler hazırlamaya girişti. CIOMS’un yayınları arasında en önemlisi, ilk kez 1993’de yayınlanan “İnsan Denekleri İçeren Biyomedikal Araştırmalar İçin Uluslararası Etik Yönergeler”dir. Güncellenmiş uyarlaması 2002’de basıldı [46] ve özellikle sınırlı kaynakları olan ülkelerde biyomedikal araştırmaların etik yönünün tanımlanması, yerel koşullara etik standartların uygulanması, insan denekleri içeren araştırmaların etik yönden gözden geçirilmesi için yeterli mekanizmaların belirlenmesi ve tekrar tanımlanması amacıyla kullanılması planlandı. Bazı klinik farmakologların katkıda bulunmuş olduğu CIOMS yönergeleri, başlıca etik komiteleri, sponsorları ve araştırmacıları hedeflese de, hükümetleri, özellikle kısıtlı kaynakların olduğu durumlarda, klinik araştırmalar konusunda düşünmeye yöneltmiştir. İnsan deneklerde araştırmanın diğer bir önemli yönü, klinik çalışmaların tasarımı, uygulanması, performansı, monitorizasyonu, denetimi, kaydedilmesi, analizi ve raporlanmasında bir standart olan iyi klinik uygulamalar (İKU)’dır. İKU, verilerin ve bildirilen sonuçların güvenilir ve doğru olduğunu, deneklerin haklarının, bütünlüğünün ve gizliliğinin korunmuş olduğunu garanti altına alır. Birçok İKU yönergesi, 1995’de yayınlanan DSÖ İKU yönergesi [47] ve 1996 yılında yayınlanan Uluslararası Harmonizasyon Konferansı İKU (*International Conference of Harmonization ICH-GCP, E6*) [48]’nın da dahil olduğu Helsinki Deklarasyonu’na dayanır ya da ona atıfta bulunur.

Etik komiteler ve düzenleme kurulları. Etik düşüncenin uygulanması için temel gereklilik, araştırma taslağının bağımsız değerlendirme için etik kurula sunulmasıdır. Günümüzde birçok

hükümet etik komite çalışmalarının prosedür ile ilgili yönlerini ayrıntılarıyla tanımlamıştır. Örneğin, Avrupa Komisyonu, araştırma başvurularının işleme konması ile ilgili çok sıkı zaman sınırlamaları getirmiştir; bu, Avrupa Birliğine üye olan 27 ülkenin tamamında etik komitelerin çalışmalarını etkilemektedir. Klinik farmakologlar, ilaç ile ilgili klinik araştırma bilgilerinden dolayı, etik komite üyeleri olarak özellikle değerli olabilir. Ayrıca, hükümetler, vatandaşlarının tedavisinde yalnızca etkili, güvenli ve iyi kaliteli ilaçların kullanıldığından emin olmalıdır. Günümüzde bütün ilaçların, reçete edilmeden önce pazar ruhsatlarının onaylanmış olması gereklidir. Bu onaylar ürünlerin kalite, güvenilirlik ve etkililiklerinin değerlendirilmesiyle verilir. İlaçların, bütün yaşam döngüleri (pazarlama ruhsatlandırmasından potansiyel olarak pazardan çekilmesine kadar) boyunca güvenilirlik açısından takibi de hükümetlerin görevidir. Genellikle bunlar ve ilaç ile ilgili diğer düzenleyici işlevler uzmanlaşmış hükümet ajansları – ABD’de Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) ve Avrupa’da EMEA gibi Ulusal İlaç Düzenleyici Otoriteleri tarafından yürütülür. Geniş anlamda Ulusal İlaç Düzenleyici Otoritelerin rolü, konuyu çok yönlü olarak ele almaktır. DSÖ İlaç Politikası Bakış Açısı No.7 ‘Geçerli İlaç Düzenlemesi: Güvenlilik, etkililik ve kaliteyi garanti altına alma’ şunları belirtir [49]:

Çalışmasına yol göstermek için, ulusal düzenleyici otoritenin amaçlarını da içeren açık bir görev tanımı gereklidir. Amaçlar genellikle, ilaçların güvenliliği, etkililiği ve kalitesi ile onların uygun kullanımını garantiye alarak halk sağlığının korunması ve iyileştirilmesi; halka ve sağlık görevlilerine sağlanan ilaç bilgilerinin uygun olduğundan emin olunmasını içerir.

Çeşitli ulusal uzmanların çalışmalarını koordine eden ve çok geniş sorumlulukları olan EMEA’nın görev tanımı daha geniştir [50]: ‘Süregelen küreselleşme ortamında, aşağıdaki yöntemlerle insan ve hayvan sağlığının korunması ve iyileştirilmesi’:

- Avrupa’da pazarlama ruhsatlandırmanın tek elden yürütülmesi yoluyla, kullanıcıların güvenli ve etkili yenilikçi ilaçlara, jenerik ve reçetesiz satılan ilaçlara hızlı ulaşımını sağlamak amacıyla verimli ve şeffaf yöntemler geliştirmek
- insan ve hayvan ilaçlarının güvenliliğini, özellikle farmakovijilans ağı ve gıda üreten hayvanlarda rezidü miktarları açısından güvenli sınırların oluşturulması aracılığıyla kontrol etmek
- yeni buluşları kolaylaştırmak ve araştırmayı teşvik etmek, böylece Avrupa Birliği (AB) kökenli ilaç endüstrisinin rekabet gücüne katkıda bulunmak,
- ilaç ürünlerinin yüksek kalitede değerlendirilmesini sağlamak, araştırma ve geliştirme programları konusunda tavsiyelerde bulunmak, temel GXP hükümlerinin sürekli

olarak yerine getirildiğinden emin olmak için denetlemeler yapmak, kullanıcılara ve sağlık personeline yararlı ve anlaşılır bilgi sağlamak amacıyla AB çapında bilimsel kaynakları canlandırmak ve koordine etmek

Görev tanımlarının iki örneği şunlardır: EMEA örneği yukarıda tanımlanan üç özellikten söz eder: etik, bilimsel ve gelişimsel. İlaçların güvenliliği ve etkililiğinin değerlendirilmesinde görev alan düzenleyicilerin mümkün olan en iyi bilimsel eğitim ve altyapıya sahip olması çok önemlidir. Bu kişiler klinik verilerin kritik bilimsel değerlendirilmesini yapabiliyor; değerlendirme sırasında, incelenen her ilaç hakkında nelerin bilindiğini ve nelerin bilinmediğini anlayabiliyor olmalıdır. Bazı Ulusal İlaç Düzenleyici Otoritelerin klinik farmakolojiye odaklanmış birimleri vardır. Örneğin ABD’de FDA’da klinik farmakoloji ofisi içerisinde İlaç Araştırma ve Değerlendirme Merkezi (CDER) vardır.

Hükümette klinik farmakologlar. Birçok ülkede hükümetler, direkt olarak ya da uzmanlaşmış kurulları aracılığıyla, halka arz edilecek ilaçların seçimi, ulusal tedavi yönergelerinin hazırlanması ve ilaçların geri ödeme listelerine sokulması konusunda öneride bulunmak, karar almak sürecine dahil olurlar. Bu çalışma, DSÖ tarafından desteklenen Ulusal Temel İlaçlar Listesi’nin oluşturulması ve güncellenmesini de kapsayabilir. Klinik farmakologlar genellikle Ulusal İlaç Politikası’nın geliştirilmesi ve uygulanması sürecine hükümet düzeyinde yakından katılırlar. Bu kişilerin politik destek ortamı içerisinde çalışmaları önemlidir, ancak hükümetler değiştiğinde desteğin devam edeceği konusunda umutları yüksek olmalıdır. Onay alındıktan sonra, STD bağlamında maliyet – etkililik değerlendirmesini de kapsayan, ilaçların gerçek hayattaki performansının takibi yüksek dereceli uzmanlık gerektirir. Ancak bütün bu aktiviteler, bazen ‘kalite kullanımı’ olarak da adlandırılan, AİK’in yaygınlaştırılması ile ilişkilidir [51]. Böyle aktivitelerde bulunan hükümet kuruluşlarına bir örnek İngiltere’deki Sağlık ve Klinik Uzmanlık Ulusal Enstitüsü’dür. Böyle kuruluşların aktiviteleri mümkün olan en iyi bilimsel yöntemler ve bilgiye dayanmalıdır. Bu aktiviteler, hükümetin vatandaşlarına olan yükümlülüklerinin bilimsel boyutunun bir parçasını oluşturur. Klinik farmakologlar, ilaç değerlendirmelerinde karşılaşılan karmaşık sorunların üstesinden gelebilecek düzeyde iyi yetişmiş olduklarını kanıtlamışlardır. Hükümet düzeyinde çalıştıklarında, klinik farmakologlar, STD alanında görev yapabilecek eğitimi almışlardır. Daha önce belirtildiği gibi, klinik farmakologlar geçmiş dönemde değerlendirmelerin içinde yer almadı, ancak değerlendirmelerin çoğu, özellikle yeni moleküler biyoloji ilaçları yanı sıra ilaçların yeni teknolojiler ile uygulanması olmak üzere yeni ilaç değerlendirmesi alanındadır. Yakın geçmişe bakıldığında, yalnızca özel sektör girişimleri ve finansmanı, halk sağlığının

korunması ve iyileştirilmesi için gerekli olan bütün araştırmaların yapılabilmesinin mümkün olmadığı görülebilir. Bu nedenle, hükümetler, ilaçlarla ilgili klinik araştırmaların finansmanına katkıda bulunabilir. Klinik farmakologlar, araştırma projelerinin hükümet tarafından finansmanı için yapılan önerilerin bilimsel değeri hakkında karar vermeye yardımcı olabilir. Yeni ortaya çıkan diğer bir önemli konu, birçok ülkede halen kullanımda ya da hazırlık aşamasında olan elektronik hasta sağlık kayıtlarıdır. Bunlar daha çok idari araçlar gibi algılanabilse de, ilaç tedavisinin güvenilirlik ve kalitesinin takibi konusunda büyük bir bilimsel potansiyel içerirler. Elektronik sağlık kayıtlarının farmakovijilans araştırmaları için büyük bir katma değer oluşturabileceği yönünde kanıtlar ortaya çıkmıştır [52]. Klinik farmakologlar elektronik hasta sağlık kayıtlarının tasarlanması ve kullanımında aktif rol almalıdır; çünkü bunlar gelecekteki, AİK ve ilaç güvenliliğinin takibi gibi klinik araştırmalar için büyük bir potansiyele sahiptir.

Gelecekteki zorluklar. Bir hükümetin ülkede araştırmaları kolaylaştırıcı bir ortam yaratma çabaları, hükümet kurumlarını gerekli bilimsel altyapı hakkında bilgilendiren, böylece etkin bir işlev görmesine yardımcı olan fonksiyonel legal ve diğer sistemlerden oluşabilir. Yeni tedavilerin görece az olması ve hasta grupları ve endüstriden gelen baskı, hükümetleri bazı ön-koşullarda ‘erken pazar onayı’ vermeye zorlanmıştır. Ancak, erken pazar girişi bağlamında farmakovijilans ve güvenilirlik çalışmaları için etkin yöntemlerin yaratılması ve denenmesi gerekir ki klinik farmakologların bu alanda yapacakları çok şey vardır [53,54]. Klinik farmakologlar farmakoepidemioloji konusunda da katkıda bulunurlar. Bu bilim dalı giderek artan şekilde kullanılmaktadır ve bazen uzun süreli farmakoterapinin yarar ve zararlarının değerlendirilmesinde var olan tek yaklaşımdır. Benzer şekilde farmakoekonomi, günlük ilaç kullanımına, akılcı geri ödeme sistemlerinin temeli olabilecek finansal maliyet ve değer vermeye çalışır. Bu çeşitli boyutları yerine getirebilmek için hükümetler kanunlar ve düzenlemeler yapmak, hükümet kurumları anlamında gerekli altyapıyı hazırlamak ve altyapıyı desteklemek için gerekli kaynak aktarımını yapmak zorundadır. Temel kaynaklardan biri, mümkün olan en iyi bilimsel yöntem ve kanıtlara dayalı olarak karar verme yeteneği olan iyi yetişmiş uzmanlardır. Bütün bu boyutlar birbirleriyle ilişkili ve bağımlıdır. İyi etik iyi bilim olmadan yapamaz; iyi bilim etik olabilirken kötü bilim hiçbir zaman etik olamaz.

Sonuç. Klinik farmakolog, hükümet düzeyinde çalıştığında, yalnızca güvenli ve etkili ilaçların kullanımına onay verilmesinin garanti altına alınmasına yardım ederek, maliyet – etkili reçetelendirmeyi kolaylaştırarak ve AİK’i iyileştirerek halka en iyi hizmeti sunabilen

uzmandır. Klinik farmakologların eğitimi, halk sağlığı ile ilişkili kararların alınmasında en iyi bilimsel bilginin kullanılmasını garanti altına almak için çeşitli hükümet servislerinin ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde düzenlenmelidir. Özellikle fakir ve gelişmekte olan ülke hükümetleri klinik farmakologların uzmanlığından yararlanabilir. Ancak bu ülkelerin pek azı klinik farmakolojinin gelişimine gerekli önceliği vermiştir; birçoğu ise, klinik farmakoloji için, belli başlı bilim dallarıyla fonlar için yarışacak pozisyonlar yaratmakta güçlük çekebilir.

7. Organizasyon

Giriş:

Tarihsel süreç içerisinde, klinik farmakoloji hem farmakoloji hem de dahili tıp bilimlerine ait departmanlardan gelişmiştir. Günümüzde çoğu ülkede klinik farmakoloji bağımsız bir tıbbi uzmanlık alanıdır. Ayrı bir uzmanlık alanı olarak kabul edilmediği ülkelerde, klinik farmakoloji bağımsız bilimsel bir disiplin olarak görülmelidir. Klinik farmakoloji genellikle, klinik farmakoloğun öncülüğündeki ayrı birimlerde organize edilir. Yerel ya da ulusal koşullara bağlı olarak, birim, klinik ya da farmakoloji departmanında klinik farmakolojinin bir bölümü olabileceği gibi ayrı bir departman ya da enstitü de olabilir. Kullanılan modelin ne olduğu hesaba katılmaksızın, en iyi ortam, klinik farmakolojinin başlıca üç fonksiyonu olan; araştırma, eğitim ve sağlık hizmetini desteklemesinden ötürü üniversite hastaneleridir. Klinik farmakoloji uzmanlarına bölge hastaneleri ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde de ihtiyaç duyulmaktadır. Yerel bölgelerde klinik farmakologların bulunabilirliği sınırlıysa, üniversite hastanelerinden gerekli bilgi sağlanabilir. Bazı durumlarda, klinik farmakoloji disiplini sadece küçük bir organizasyonu haklı çıkarabilir ve burada “bölüm” yerine “birim” teriminin kullanımı daha uygun olabilir. Aşağıda birkaç organizasyon modeli tanımlanmıştır.

Üniversite hastanesinde bağımsız klinik farmakoloji departmanı

Bazı ülkelerdeki üniversite hastanelerinde klinik farmakoloji departmanı ayrı bir departman olarak bulunmaktadır. Bu departmanlarda klinik farmakolojinin araştırma, eğitim ve klinik servisteki çeşitli ilgi alanlarında yeterli bilgi birikimi ve beceriye sahip uzmanlar görev yapmaktadır. Uzmanlar, klinik farmakologlar ve eczacılar, temel farmakologlar, ilaç analiz uzmanları gibi bu alanda çalışan diğer ilaç araştırmacılarından oluşur.

Departmanlarda yatılı hastalar olabilir ve klinik farmakologlar hastaların tedavilerinden tümüyle sorumlu olacak kişilerdir. Klinik farmakolojinin hastanelere yerleşmesinin avantajı, klinik farmakologların klinik servise dahil olmasını ve diğer uzmanlık alanlarından meslektaşlarıyla iletişimlerini kolaylaşmasıdır. Dezavantajı ise, klinik farmakologların doğrudan sağlık hizmetine katılmasının bir sonucu olarak klinik farmakolojinin diğer önemli uygulamalarına ayrılacak uygun zamanın azalacak olmasıdır (bkz: Bölüm 6.3). Bu sebeple çoğu ülkede klinik farmakologlar hastalara yönelik sağlık hizmetlerinden doğrudan sorumlu kişiler değildirler. Her iki modelde de avantajlar ve dezavantajlar vardır (aşağıya bakınız) ve seçilecek modelin ulusal ve yerel inanışları, durumları ve gereksinimleri ifade etmesi gerekir.

Temel ve klinik farmakologların işbirliği, disiplinlerde bireysel olarak ortaya koymakta güçlük çekilen çalışmaların başarılı bir şekilde ortaya konmasına olanak tanır. Son

olarak, departmanın görevini tam anlamıyla yerine getirebilmesi için hemşireler, bilgisayar uzmanları, istatistikçiler, laboratuvar teknisyenleri ve sekreterler gibi diğer uzmanlık alanlarından çalışanlara ihtiyacı olacaktır.

Klinik departmanda klinik farmakoloji bölümü ya da birimi

Birçok ülkede klinik farmakoloji için bu model daha uygundur. Klinik farmakolojinin tamamıyla bağımsız bir departman olarak mevcut olmadığı yerlerde uygulanan bir model olduğu söylenebilir. Gereken klinik hizmet kapsamının bölüm 6.3' te listelenenden belirgin şekilde az olduğu veya çalışan uzman sayısının sadece sınırlı hizmeti karşılayabildiği yerlerde söz konusu durum bu olabilir. Her iki durumda da, toplumla ilişkili ihtiyaçların karşılanabilmesi için uzun vadede hizmet kapsamının büyümesi amaçlanmalıdır. Bu sayede klinik farmakolojinin zamanı gelince ayrı bir departman olarak hizmet vermesi mümkün olabilir.

Farmakoloji departmanında klinik farmakoloji bölümü ya da birimi

Temel farmakoloji ile olan yakın ilişkisi (ya da oradan gelişmesi) nedeniyle, bazı durumlarda, klinik farmakoloji birimi (ya da bölümü) olarak temel farmakoloji departmanında kurulmuştur. Bu düzenlemenin avantajları aşağıda tartışılmıştır. Temel farmakoloji departmanın hastaneden uzak olması durumunda ise bazı dezavantajlar ortaya çıkar.

Klinik farmakoloji kuruluşlarının gelişimi

Klinik farmakoloji kuruluşlarının çoğu küçük bir birimde organize olarak işe koyulsa da geçen zamanla birlikte toplumlarının artan sağlık hizmeti ihtiyaçlarını karşılayabilmek için büyümüş, gelişmiş ve farklı uzmanlık alanlarından araştırmacılara gereksinim duyacak hale gelmiştir.

Temel farmakoloji departmanlarından gelişmiş klinik farmakoloji kuruluşlarına ait örnekler olsa da; bu kuruluşlar şimdilerde; örn: aşırı dozda ilaç alan, klinik araştırmalarda yer alan ya da ilaç etkisizliği ya da ADR gibi farmakoterapötik problemler yaşayan hastalara doğrudan sağlık hizmeti sağlayan kendi klinik farmakologlarına sahiptir.

Aynı şekilde, hastalara doğrudan sağlık hizmeti verirken sonradan temel farmakoloji bilimine (örneğin farmakogenetik değişkenliği anlamak ve dolayısıyla kişiye yönelik ilaç tedavisi yaklaşımı için moleküler biyoloji tekniklerinin kullanılması) ağırlık veren klinik farmakoloji kuruluşları mevcuttur. Klinik farmakoloji uzmanlığı için geçerli eğitimin, değişen bu dünyayı yansıtması gerekecektir (Ek II' ye bakınız).

8. Diğer İlaç Uzmanlarıyla İlişkisi

Klinik farmakolojinin 1960'lardaki yükselişi büyük oranda temel farmakologların disiplinlerinin tıbbi uygulamalardan çok uzakta kaldıklarının farkına varmaları ve disiplini geliştirecek ve ilaç tedavisinin kalitesini arttıracak farmakoterapi alanında uzmanlaşmış klinisyenlere duydukları arzudan ötürüdür. Bu dönemde klinik farmakologlar, farmakoloji ve iç hastalıklarının her ikisiyle de işbirliği içerisinde bulunmak ve her iki disiplinde de önemli ölçüde uygulama yapmak zorundaydılar.

Klinik farmakoloji ilaçla teması fazla olan iç hastalıkları, çocuk sağlığı ve hastalıkları, psikiyatri, geriatri ya da onkoloji gibi alanlarla daha geniş işbirliği kurar. Klinik farmakologların bu alandaki rolü diğer hekimleri eğitmek, işbirliği içerisine araştırmalar ortaya koymak ve ilaç değerlendirmesi ve AİK konusunda bilgi vermek olmalıdır.

Çoğu yönden klinik farmakologların eğitimini tamamlayan eczacılar ya da temel farmakologlarla iş birliğinin yanı sıra diğer uzmanlık alanlarında görev alan uzmanlarla olan iş birliği de eşit derecede önemlidir. İlaç ve Terapötik Komitelerinde (*Drug and Therapeutics Committees*) ve ilaç bilgi servislerinde üç uzmanlık alanı arasındaki karşılıklı işbirliği ayrıntılı olarak ifade edilmiştir. Farmakoepidemiolojide ve farmakovijilanstaki epidemiyologlarla iş birliği gereklidir. TİDİ'de kullanılan analitik metotların akreditasyonunun sürdürülmesi için ilaç analiz uzmanlarıyla işbirliği hayati önem taşır. İlaç analiz uzmanları kimya ya da eczacılıkta eğitim görmüş kişilerdir. Özellikle farmakogenetikte olmak üzere, moleküler biyoloji bilgisine sahip kişilerle iş birliğinin önemi gittikçe artmaktadır. Klinik farmakologların, ilaç kullanımı, ölçümü ve değerlendirmesinde, hemşirelerle olan iş birliği de son derece önemlidir.

9. Klinik Farmakoloji ve Terapötiklerin Gelişen Rolü: Biyolojik ve Biyobenzer Ürünler

Arka plan:

Son otuz yılda, insülin, somatotropin, interferon, granülosit stimüle edici faktörler, epoetin gibi eritropoezi stimüle edici faktörler ve infliksimab gibi TNF- α inhibitörleri vb. biyolojik kaynaklardan üretilmiş yada ekstrakte edilmiş bazı ilaçlar olarak (örn: rekombinant ürünler, monoklonal antikorlar ve rekombinant aşilar şeklinde) geliştirilmiş ve tıbbi kullanıma sunulmuştur. ABD’ de yaklaşık 40 milyar dolarlık satışıyla 2006 yılında biyofarmasötikler, yeni geliştirilen ilaçların hızlı gelişme gösteren bölümünü oluşturmuştur [55]. Bugün ilaçların %20-30’u biyoteknolojik metotlar kullanılarak üretilmektedir. 1980’lerin başında insan insülinin patenti alınmış ve 2002 yılında da patent süresi dolmuştur. Aynı şekilde alınan diğer patentlerin de süresi bitmiş ya da dolmak üzeredir. Bugün klinik geliştirme sürecinde olan yaklaşık 400 biyofarmasötik bulunmakta ve bunların yarısı kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Pahalı olmalarından ötürü, maliyet tasarrufu için jenerik ürünlerin temin edilebilmesi önemlidir. Buradan yola çıkarak, 1970 yılında yayımlanan DSÖ raporundan bu yana klinik farmakologların görev alanın genişlediği rahatlıkla söylenebilir.

Kimyasal sentez yoluyla imal edilen klasik ilaçların aksine, biyofarmasötikler, mikroorganizma, bitki ya da hayvan hücreleri gibi canlı sistemlerde (biyolojikler) spesifik kimyasal bileşenlerin sıralı bir süreçte birleştirilmesi yoluyla imal edilirler. Üretim süreci ve etki mekanizması nedeniyle, biyolojikler, kimyasal olarak sentezlenen ilaçlarla kıyaslandığında farklı advers etki potansiyeline sahiptir [56].

Biyolojiklerin çoğu büyük, karmaşık yapılu moleküllerdir. Rekombinant DNA teknolojileri kullanılarak üretilirler ve genellikle bu süreç gizli tutulur [55]. Üretim sürecinde, hücre dizileri, vektörler, kültür ortamı ve mevcut koşullardaki değişiklikler protein izoformlarının biçimlenmesine, glikolizasyon biçimlerinin değişimine ve/veya proteinin tersiyer yapısında değişikliklere neden olabilir. Klasik ilaçlardan farklı olarak, lisans almış bir biyolojik (referans ilaç) benzemesi için bunun gibi bir süreçte üretilen bir ilaç öncü ilaca benzer olabilir fakat aynısı olmamalıdır. Bu sebeple, bu gibi ürünlere “jenerik” değil “biyobenzer” - “*follow-on biologic*” denir. Kompleks bilimi içermesi nedeniyle, EMEA, bu tarz ürünler için jenerik yaklaşımı bilimsel olarak uygun bulmamıştır. Bu alanda çalışan klinik farmakologlar, 40 yıl önce ihtiyaç duyulandan farklı olarak moleküler biyolojideki teknikleri öğrenmelidirler.

Biyobenzer İlaçlar- Değerlendirmelerinde yaşanan problemler

Biyobenzer ilaçlar, ham maddeleri ve imalat süreçleri bakımından mevcut biyolojiklerden farklı oldukları için imalatçının orijinal ürünüyle ortaya çıkmayan ya da klinik araştırmalarda saptanmayan; örneğin, immunojenesite gibi durumlara neden olur. Hastalara yönelik riski minimuma indirmek için EMEA, biyolojiklerin kabulünden önce, güvenli ve etkili olduklarından emin olunması için ayrıntılı analizlerini gerektiren bir denetim çerçevesinin kurulmasını şart koşmuştur. Bunun dışında, yeni biyolojiklerde gerektiği gibi biyobenzer ilaçların da pazarlama sonrası monitörizasyondan geçmesi gerekir. Aynı şekilde, EMEA, klinik araştırmaları da dahil, benzer biyolojik ürünlerde duruma göre yaklaşımını benimsemiştir. Bu, çok aşamalı bir sürecin geliştirileceği anlamına gelmektedir. FDA biyolojik ürünlerin takibinde güvenilirlik ve etkililikleri için ne kadar verinin ve analizin yeterli olacağına karar vermede bir miktar esneme payı vermiştir [57].

Biyobenzer ilaç üreticisinin öncelikle; imalat süreci, imalat tesisleri, klinik olmayan biyoanaliz uygulamaları, toksisite testleri, yerel dayanıklılık çalışmaları ve referans ürünle kıyaslanan Faz I- Faz IV çalışmalarıyla ilgili verileri içeren detaylı bir farmasötik dosyayı temin etmesi gerekir. EMEA, epoetin biyobenzerleri için, böbrek hasarını takiben anemi görülen hastalarda yeni bir eritropoez uyarıcı ajanın etkililiğinin araştırması için paralel, çift kör iki çalışmayı şart koşmuştur. Mevcut durumda, spesifik bir tedavi alanında ortaya konmuş etkililik sonuçlarının diğer tedavilerde ön görü sağlaması adına kullanılmasına izin verilmiştir örn: renal anemiden, kemoterapi ilişkili aneminin semptomatik tedavisi.

Yukarıda da bahsedildiği gibi, immunojenesite biyolojiklerin temel problemlerinden biridir. Protein yapıda olduklarından, antikorların oluşumu, klasik farmasötik ürünlere göre daha olasıdır. Bu sebeple, epoetin alfa ile tedavi gören hastalarda, eritropoietini nötralize eden antikor jenerasyonunun bir sonucu olarak izole edilmiş eritroblastopeni (saf kırmızı hücre aplazisi) görülmüştür [58]. Genellikle, biyofarmasötiklerin immünojenik potansiyelleri, üretim sürecine, uygulama şekline, tedavi süresine ve hastaların bireysel özelliklerine dayanır. Bu nedenle, klinikte gözlenmeyen immünolojik reaksiyonlar, etkililiğin kaybolmasına ya da nadir durumlarda gelişmiş etkililik ya da değişik ADR'lere neden olabileceğinden, dikkatli farmakovijilans uygulamaları gerektirir. EMEA kılavuzlarına göre, referans bileşikle kıyaslanan bir biyobenzerin advers etki profilini ve olası immünojenitesini değerlendirmek için en az 300 hastada ve en az 12 ay boyunca gözlemlenmesi gerekir [59].

Ruhsatlandırma öncesi çalışmalardan elde edilen güvenilirlik verileri, bir biyobenzerin immünojenik potansiyeli hakkında fikir sahibi olmak için yeterli değildir; ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik çalışmaları ve risk yönetim planlarının oluşturulması zorunludur.

Sonuçlar

Biyobenzerlerin klinik öncesi ve klinik çalışmalarını ilgilendiren kapsamlı ruhsatlandırma çalışmaları, olağan jenerik ilaçlardakinden daha yüksek maliyeti gerektirir. Bu nedendir ki biyobenzerlerin biyofarmasötik orijinaliyle kıyaslandığında maliyetinin sadece % 15-20'sini karşılaması beklenir [60].

Özet olarak, biyobenzerlerin ve biyolojiklerin yarar zarar oranının değerlendirilmesi, hekimler, üreticiler ve düzenleyici otoriteleri için sıkıntı vericidir ve bu durum bir taraftan ilaç yenilikleriyle ortaya çıkan gereklilikleri diğer yandan da hastanın güvenliğini karşılamak için dönüşümlü bir çabayı gerektirir [61]. Bahsedilen bu yeni etkileyici ilaç tedavilerinden avantaj sağlamak için moleküler biyologlar, immünologlar ve klinik farmakologların uzmanlıklarına ihtiyaç duyulur. Bu alanda görev alan klinik farmakologlar için standart eğitimlerinin yanı sıra moleküler biyoloji eğitiminin sağlanmasının gerekliliği ortaya çıkar.

10. Klinik Farmakolojinin Küresel Halk Sağlığına Katkısı

Arka plan:

1970 yılında yayımlanan DSÖ Teknik Raporu'ndan (WHO Technical Report) bu zamana kadar [1] geçen süre içerisinde tıp dünyasında önemli değişiklikler yaşanmıştır. Yeni hastalıklar (HIV/AIDS) artış göstermiş, moleküler biyolojideki gelişmeler yeni jenerasyon biyoterapötik ajanların ortaya çıkmasına neden olmuş, internet iletişimde devrim niteliği yaratmış ve tarihte iz bırakmış olan önemli birçok hastalık gerilemiş ve yerini (malarya ve çoklu ilaç dirençli tüberküloz dışında) bulaşıcı olmayan hastalıklara bırakmıştır.

Bununla birlikte, ilaçların %50'sinin dünya genelinde uygun olmayan şekilde kullanıldığını gösteren bulguya rağmen, 2003 yılında DSÖ'nün yürüttüğü araştırmaya katılan ülkelerin % 50'den fazlasında ilaçların kullanımını iyileştirmeye yönelik hiçbir politikanın izlenmediği saptanmıştır [62]. Bu konuda en belirgin örneklerden biri, dizanteri, pnömokokal pnömoni ve hastane enfeksiyonlarının tedavisinde öncelikli olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinin de ana sebebi olan gereksiz antibiyotik kullanımınıdır [62].

Dünya Sağlık Asamblesi'nde yaşanan tüm bu problemleri göz önünde bulundurarak, üye devletlere, ilaç kullanım monitörizasyonu için multidisipliner ulusal yapılanmaların oluşturulması ya da mevcut yapılanmaların alt yapılarının güçlendirilmesi ve ilaçların akılcı kullanımlarına yönelik ulusal programların uygulanmasının gerekliliği vurgulanmıştır (WHA kararı 60.16, Mayıs 2007).

Geçmişte tüm bu yaşananlara dayanarak, klinik farmakologların evrensel halk sağlığındaki rolünün genişlemesine neden olan en önemli gelişmenin, Ulusal İlaç Politikası'nın öneminin gelişmiş ve gelişmekte olan çoğu ülke tarafından benimsenmesinin olduğu söylenebilir. Bu konuda ilk adım 1988 yılında DSÖ'nün "Ulusal İlaç Politikalarının Geliştirilmesine Yönelik Kılavuzları" yayımlamasıyla atılmıştır [2]. Günümüzde ise yüz elliden fazla ülke uygulama basamaklarında farklılık gösteren kendi ilaç politikasına sahiptir.

Bu politikalar aşağıda belirtilen durumların garanti altına alınmasını amaçlar:

- İlaçların kalitesi, güvenliliği ve etkililiği
- Popülasyonun tamamının ilaca adaletli erişimi
- İlaçların akılcı/kaliteli kullanımı
- "Kendi ayakları üzerinde durabilen ve sorumluluk sahibi yerel ilaç endüstrisi"

(Avustralya Ulusal İlaç Politikası, 2000'den alıntıdır.)

Klinik farmakologlar bahsedilen ilk üç unsurun hayata geçirilmesinde önemli ve zahmetli roller üstlenirler.

İlaçların kalitesi, güvenilirliği ve etkililiği

Sahte ilaçların, yetersiz imalat uygulamaların varlığı ya da süresi dolmuş ürünlerin ahlaki değerleri hiçe sayarak pazarlanması, ilaçların kalitesini tehdit eden unsurlardır ve bu unsurların her biri gelişen dünyanın güncel problemlerinden birini temsil etmektedir [63]. Çoğu ülkede, klinik farmakologlar ilaçlara ilişkin düzenlemelere önemli katkılar sağlamaktadır.

Yeni bir ilacın pazarlama öncesi kalite güvenilirlik ve etkililik yönünden değerlendirilmesi, bu konuda deneyimli klinik farmakologların titiz incelemelerini gerektirir. Ayrıca yeni bir ilacın belirli bir popülasyona uygunluğunun ve ortaya çıkabilecek olası problemlerinin değerlendirilebilmesi için yerel epidemiyolojisinin (her bir hastalık durumunun şiddetinin ve yaygınlığının değerlendirilmesine bağlı olarak- ülkenin bu ilaca ihtiyaç duyup duymadığının saptanması) ve olası ırk varyasyonlarının; örneğin ilaçların metabolizmasında olduğu gibi, anlaşılması gerekir.

Artan bir biçimde, ilaç firmaları çok sayıda hastanın klinik araştırmalara dahil edilmesinde maliyetin ve zamanın verimli kullanılmasını sağlayacak bir yol olacağı beklentisiyle klinik araştırmalarını geliştirmekte olan ülkelerde yürütmektedir. Pazarlama öncesi değerlendirme noktasında araştırma sonuçları düzenleyici sisteme aktarılır. Bu durum ülkeye özgü verinin elde edilmesine imkan tanırken aynı zamanda araştırma protokollerini titizlikle değerlendirme sorumluluğunun kime ait olacağı, kimin araştırma için gerekli etik başvuruları yöneteceği ve hastaların klinik gözetim sorumluluğunu kimin üstleneceği konusunda soruların artmasına neden olur. Gelişmiş ülkelerde tüm bunlar klinik farmakologların standart rolleridir ve daha az gelişmiş ülkelerde, aynı nedenlerden ötürü benzer pozisyonların yaratılmasına yönelik girişimlerde bulunulmuştur.

Pazarlama noktasında güvenilirlik tam olarak değerlendirilemeyebilir ve sadece birkaç pazarlama sonrası sürveyansın şekli, sınırlandırılmış pazarlama öncesi verisinde saptanmamış daha az sıklıkta görülen advers etkilerin zamanında bulunmasına izin verecektir.

Sınırlı kaynaklar sebebiyle geliştirmekte olan çoğu ülke için piyasaya sürülen yeni ilaçlar, birçoğunun zaten yıllardır başka yerlerde kullanılıyor olduğu ve güvenilirlikleri yüksek ithimalle ülkeden ülkeye değişen farmakogenetik varyasyonlara izin verecek şekilde tamamıyla karakterize edildiği ilaçlar anlamına gelir. Söz konusu durum ne olursa olsun, klinik farmakologlar spontan raporlama sistemlerinin kurulmasında, bildirilen advers etkilerin gözden geçirilmesinde (ve etkiyle ilgili önerilerde) ve sadece ülkelerindeki kararlara değil küresel çapta alınacak kararlara rehberlik edecek bilginin sağlanmasında esas rolü üstlenen kişiler olmalıdırlar [64].

Adaletli Erişim

“İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi”nde bildirildiği üzere mevcut en iyi tedayi almak bireylerin hakkıdır [65]. Hukuksal boyutta ele alındığı birçok ÷lke, temel ilaçlara erişim hakkının sağlıklı olma hakkının bir uzantısı olduğu kararına varmıştır [66]. Bu ifadelere ve beklentilere rağmen, DSÖ, dünya genelinde temel ilaçlara erişemeyen 2 milyardan fazla insan olduğunu tahmin etmektedir.

Fakir populasyonlar için bu durumun esas nedenini para kaynağının yetersiz olmasıdır. Satın Alma Gücü Paritesi’nde (Purchasing Power Parities), ÷lkelerin hayat pahalılığının belirlenmesi adına yıllık sermaye gelir tahminin 2005 yılında ABD için 41,674 ABD \$, Sri Lanka için 3487 ABD\$ ve Nijerya için 1892 ABD\$ olduğu ifade edilmiştir [67]. İlaç fiyatlarının ÷lke sermayelerine göre orantılı olması gerekir. Buna yönelik girişim olmadan, yukarıda öngörüldüğü gibi fakir ÷lkelerin sınırlı kaynakları, ihtiyaç duydukları ilaçların maliyetlerini karşılama oranlarının gerisinde kalmaktadır. Birçok ÷lke ilaçların market-öncesi ekonomik değerlendirmeleri için sistemler geliştirmektedir. Seçilen ekonomik model sonucu etkileyeceğinden, ilk adım daima, maliyet etkililik hesaplamasının yanında maliyeti belirlemek için potansiyel yararının gösterildiğı klinik araştırma verisinin değerlendirilmesidir. Bu durum klinik farmakoloji becerisini gerektirir. Şimdilerde dünya genelinde birçok hükümet bu konuları özel olarak ele almak için farmakoekonomi takımının bir parçası olan klinik farmakologlarla işbirliği içerisindeyler.

Bireylerin ilaç maliyetine hükümetlerin sübvansiyon sağladığı ÷lkelerde, seçilmiş ilaç listesinin korunması gerekir. Bu liste ÷lkenin “Temel İlaç Listesi”nin aynısı olabilir. Gelir düzeyi düşük ya da orta gelirli ÷lkelerde söz konusu durum böyledir. İlaç maliyetlerinin bir kısmının hükümetlerce diğer bir kısmının hasta tarafından karşılandığı durumlarda; ilaçların kalitesinin, güvenliliğinin ve etkililiğinin dikkatli bir şekilde incelenmesinin yanı sıra, maliyet etkililiğinin ve maliyetin karşılanabilirliğinin de ölçülmesi gerekir. Gelişmiş ÷lkelerde, klinik farmakologlar çoğunlukla bu seçim sürecinde yer alırlar fakat mevcut durumda gelişmekte olan dünyada sayıları çok azdır. İlaçlardan sadece maliyeti karşılanabilir ve maliyet etkin olanların alınması sınırlı kaynakların en iyi şekilde kullanıldığını garantileyen etkili bir yoldur.

Akılci İlaç Kullanımı

Herkesin ulaşabileceğı yüksek kalitede ilaçlara sahip olmak, onların en iyi şekilde kullanılacaklarını garanti etmez. En üst kullanım standartlarının sağlanmasıyla daha fazla para korunabilir ve sağlık hedefleri karşılanabilir. Son yirmi yılda, ilaç kullanımının kalitesinin ölçülmesi ve değerlendirilmesine yönelik yeni yöntemler geliştirilmiş ve uygulanmıştır.

- *İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi*

Herhangi bir toplulukta ilaç kullanımının iyileştirilmesindeki ilk adımlardan biri, olası veya mevcut problemlerin belirlenmesidir.

Bir topluluk, hastane, klinik veya ülke seviyesinde ilaç kullanımının ölçülerek klinik endikasyonlarla ilişkilendirilmesi, iletişim sağlanabilecek veri tabanlarının bulunması (kayıtların güvenilirliğine gereken önemin gösterildiği) durumunda olabileceği kadar kolay bir görev değildir. Sağlanan her zaman kullanılanla aynı anlama gelmez, ama bazı durumlarda, özellikle de kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde, elde var olan şey, önerilenin alternatifi olabilir.

Kullanım genellikle prospektif olarak, belirli bir alandan temsili sonuçların elde edilmesini sağlayacak yeterli süre boyunca veri toplanması yoluyla ölçülmelidir. Çoğu ülkede bu görev, yöntem hakkında özel eğitim almış eczacılara düşer. Bununla birlikte sonuçların yorumlanması sırasında klinik girdiler gerekir. Reçetelerin uygunluğuna karar verilirken, uzmanlık eğitimi almış klinisyenlere ihtiyaç duyulabilir. Bu görev genel tıp bilgisi ve deneyimine sahip klinik farmakologlarca doldurulabilir. Bir ülke, hastane veya topluluk için kabul edilmiş standart tedavi kılavuzları (aşağıda), referans standardı olarak kabul edilir ve uygun olmayan uygulamaların belirlenmesine yardım eder. Klinik farmakolog değerlendirme ekibinin bir üyesi olduğu gibi, sorunların çözülmesi için yapılan girişimlerin planlanmasında ve uygulanmasında da görev alır.

- *Standart tedavi kılavuzları*

Kanıt dayalı tedavi kılavuzlarının geliştirilmesi, tıp uygulamalarının kalitesini artırma konusunda yüksek potansiyeli olan uygulamalardan birisidir [68]. Yeterli otoriteye sahip olmak için, kılavuzların mevcut en iyi kanıtları içermesi, tüm son kullanıcıların temsili girdilerini bir araya getirmesi ve yerel şartlara karşı duyarlı olması gerekir (ör. Pasifik bölgesindeki bazı izole ada topluluklarında olduğu gibi zor iklim koşulları olan uzak ülkelerde bazı ilaç formüllerinin transportunda ve saklanmasında sorunlar olması). Kılavuzlar yerel fikir önderlerince (devlet ve profesyonel kurumlar) uygun bulunmalı ve güncelliklerinin korunması için düzenli olarak yenilenmelidir. Bu kılavuzların geliştirilmesinde klinik farmakologlar sıklıkla merkezi rol alır ve eğitimleri onları bu görev için uygun kılar.

- *Temel ilaç listeleri*

Temel ilaç listeleri ulusal standart tedavi kılavuzlarını yansıtmalı ve bu kılavuzlardan sağlanmalıdır. İdeal olarak önce kılavuzlar hazırlanmalı ve temel ilaç listeleri bu

kılavuzların önerilerinden yola çıkılarak hazırlanmalıdır. Sırası ne olursa olsun, bu iki belge her güncelleme ve değerlendirme sırasında uyumlandırılmalıdır.

- *İlaçlar hakkında nesnel bilgiler (Bölüm 6.3'e de bakınız)*

Pek çok gelişmekte olan ülkede ilaçlar hakkında nesnel bilgi eksikliği vardır ve bu boşluk şaşırtıcı olmayan bir şekilde ilaç firmalarından sağlanan reklam yanlılığı içeren bilgilerle doldurulur. Çoğu gelişmiş ve bazı gelişmekte olan ülkeler yılda birkaç kez ilaçlarla ilgili bilgi veren bültenler yayımlarlar. Bunlar ilaç kullanımıyla ilgili bölgesel konularla ilgilendirirler, yeni kullanılmaya başlanmış ilaçların profillerini gözden geçirirler ve advers etkilerini tartışırlar. Klinik farmakologlar bu tür yayınlarda yazar olarak veya editoryal süreçte görev alarak önemli rol oynarlar. Bazı gelişmiş ülkelerde ilaç bilgi merkezleri kadrolarında klinik farmakologlar, eczacılar ve diğer sağlık profesyonelleri hasta odaklı bilgi sağlamak üzere görev yapar.

Giderek artan bir şekilde, tüketiciler için teknik dille yazılmamış ilaç bilgileri hazırlanmaktadır ve bazı ülkelerde bunlar, ilk kez reçete edilen tüm ilaçlarla birlikte verilir.

- *Sağlık görevlilerinin ve tüketicilerin eğitimi (Bölüm 6.2'ye ve Ek 1-2 'ye bakınız)*

Sağlık sisteminde çalışan tüm klinik farmakologların lisans ve doktora eğitimi ile birlikte sürekli eğitimde görev alma sorumluluğu vardır. Pek çok delil, hekimlerin sandıkları kadar iyi reçete yazamadıklarını düşündürmektedir [62]. Lisans eğitiminin doktora eğitimi ve sürekli eğitimle devam etmesinin, yeni ilaçlar veya eski ilaçlar için yeni endikasyonlar ortaya çıkarken, ilaç reçeteleme düzeyini vasatın üzerine taşıma ve hayat boyu öğrenmeye olanak sağlama şansı vardır.

Tüketicilerin eğitimi kimin görevidir? Akran eğitimi güçlü bir tekniktir ve bir grup çalışma, ilaçların anlaşılmasını ve kullanılmasını iyileştirdiğini göstermiştir. Eğer seçilecek strateji buysa, klinik farmakolog ana eğitimlikten çıkarak sıklıkla tıbbi bilgiyi günlük konuşma diline çevirmeye yardım eden danışman kimliğini alır. Özellikle büyük eğitim hastanelerinde, İlaç Bilgi Merkezleri ve Hastane İlaç ve Tedavi Komitelerinde görev almak, yukarıda sıralanan görevlerin doğal bir uzantısıdır.

Küresel toplum sağlığı açısından klinik farmakoloğun görev tanımı

Ağırlıklı olarak sağlık sisteminde çalışan klinik farmakoloğun geniş bir görev tanımı vardır. Bugün yukarıda sıralanan stratejilerin bilgiyi artırmada, reçetelemeyi ve tüketicinin ilaç kullanımını iyileştirmede etkili olduğunu güçlü kanıtlarla gösterebiliyor olmamız iyi bir şeydir [68].

Buna karşın, tek başına ilaç reçeteleme ve kullanımındaki iyileşmenin, hastalığın daha iyi kontrolüyle sonuçlanan ilaç uyumu- özellikle HIV/AIDS tedavisinde- ve antibiyotik seçimi ve kullanımının hastanın iyileşmesinde hayati rol oynadığı bazı durumlar dışında, daha iyi sağlık sonuçlarıyla ilişkisi sezilse de aslında bunu gösteren bir kanıt yoktur.

Yukarıda sıralanan görevler (ve Bölüm 6.3’de) klinik farmakoloğun öncelikli uğraş alanının ilaç reçetelemeyle ilgili olduğunu gösterir. Daha sonra ortaya çıkan bir görev, dünya nüfusunun %80’ine kadar ilk sıra tedavide kullanılabilen geleneksel ilaçların/ürünlerin değerlendirilmesi ve araştırılmasıdır. Batı klinik farmakoloji uygulamaları tarafından sıklıkla ihmal edilmekle beraber, bu geleneksel ilaçlar/ürünler sürprizler oluşturabilir. Örneğin sıtmanın farmakolojik tedavisinde son on yıldaki en önemli gelişmenin, doğrudan Çin bitkisel tedavi geleneğinden gelen Artemisia türevlerinin tanıtılması olması tartışılabilir.

Bazı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler yakın zaman diliminde geleneksel/tamamlayıcı ilaçlar için düzenleyici bir taslak geliştirmiştir. Bu girişime ön ayak olan düşünce, bu ürünlerin üretilmesinde kalite kontrolünün sağlanması ve beklenmeyen toksisitelere (örneğin bazı geleneksel ilaçlarda bulunan aristoloşik asit böbrek hasarı ve böbrek kanserine yol açtığı gösterilmiştir) yol açma potansiyelinin değerlendirilmesi gerekliliğidir. Bunların yanında geçmişte hiçbir bilimsel çalışmaya tabi olmamış ve patent koruması için sınırlı seçenekleri olan bir endüstrinin ürettiği ürünlerin etkililiğinin denetlemesi problemi vardır. Buna ek olarak gerekli klinik çalışmaların yapılabilmesi için sınırlı kaynaklar mevcuttur, dolayısıyla çoğu problem çözülmeyi beklemektedir. Buna karşın bazı ülkelerde, hem ilaç firmalarından hem de devlet kaynaklarından araştırma için para akışı sağlanmaya başlamıştır.

Bazı durumlarda, klinik farmakologlar hükümet yetkililerine tavsiye veren ulusal danışmanlık komitelerinin üyeleridirler ve hem Avustralya hem de Birleşik Krallıkta bu komiteler bir klinik farmakolog tarafından görevlendirilir.

Yüzyıllardan beri kullanımda olan bazı preparatlar, araştırılmayı ve değerlendirilmeyi gerektirir, bu da klinik farmakoloğun küresel sağlığı ilgilendiren bir diğer rolüdür.

İlaçların tedavi veya profilaksi amacıyla kullanıldığını ve çoğu toplumda bunların eşit derecede önem gördüğünün bilinmesi, toplum sağlığını etkileyen diğer etkenlerle birlikte ilaçların toplum üzerine bir bütün olarak etkisini keşfetmek için epidemiyolojik yöntemlerin kullanılmasını sağlamıştır. ADR’lerin keşfedilmesi ilaç kullanımı ve gelişen olaylar arasında ilişki kurulmasında yeni uygulamalara öncülük etmiştir. Vaka kontrol çalışmaları [69] ve sağlık veritabanları bağlantısı, ilaç maruziyetinden doğan olaylar

hakkında varsayımlar geliştirilmesini ve bazı durumlarda, yüksek nedensellik ilişkisi kanıtları sağlar. Kayıt bağlantısı günümüzde sadece gerekli verilere ulaşılabilen ülkeler için elverişlidir ama teknolojinin daha az gelişmiş ülkelerde de kullanılmasıyla şüphesiz daha geniş alanlara yayılacaktır.

Sonuçlar

Klinik farmakoloji disiplini, ilaçların hastalar üzerindeki etkinliğinin ölçülmesinin ve daha da acil olarak advers etkilerinin izlenmesinin gerekliliği olmak üzere, iki zorunluluktan doğmuştur.

Bununla birlikte günümüz klinik farmakoloğun işlerinin içeriği tek bir kişi için fazlasıyla dolu bir menü sağlar. Gerçekte, özellikle de kıt kaynaklı bölgelerde, hastanede, bir toplulukta veya idari bir görevde, takımın bir parçası olarak, en önemli katkıyı klinik farmakologlar sağlar.

Klinik farmakologların eğitimi, 1970’te ön görülenden daha farklı ve kapsamlı olmalıdır. Bu konu Bölüm 6.2’de Ek 1 ve Ek 2’de ele alınmıştır.

11. Genel Bakış

Bölüm 3. Tanım. Klinik farmakoloji, ilaçlar ve insanlar arasındaki ilişkiden doğan tüm görüşleri bünyesinde barındıran bilimsel bir disiplindir. Yeni ilaç geliştirme, ilaçların terapötik ajanlar olarak kullanımı, bireylerde ve toplumlarda ilaçların yararlı etkileri ve advers etkileri, ilaçların kötüye kullanımı, klinik farmakolojinin araştırma kapsamına girer. “Klinik farmakolog” terimi, aynı zamanda, klinik farmakolojide uzmanlaşan hekimleri ifade etmek için kullanılmaktadır. Hekimler, klinik araştırmaların teorisi, ilaç değerlendirmeleri, farmakoepidemioloji, farmakoekonomi, farmakogenetik, farmakovijilans ve klinik toksikoloji gibi klinik farmakolojinin önemli görüşlerini içeren mezuniyet sonrası eğitim sürecinden geçerler. Klinik farmakologların esas hedefi, ilaçların etkili ve güvenli kullanımını teşvik ederek, doğrudan ya da dolaylı olarak hastaların bakımını iyileştirmektir.

Bölüm 4. Tarihçe. Klinik farmakoloji 20. yy’ın ortasında geniş ölçüde gelişme göstermiş yeni tıbbi bir disiplindir. Buna rağmen, kökleri yüzyıllar öncesine götüren “materia medica” geleneğine kadar uzanır. 20. yy’ın sonlarında birçok ülkede disiplinin anlaşmaya vardığının görülmesi, şimdilerde yeni iyimser işaretlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır (*Girişe bakınız*).

Bölüm 5. Küresel Manzara. Modern ilaç tedavisi tartışmasız son 50 yılda gelişmiş ülkelerdeki insanların sağlıklarını geliştirdi ve gelişmekte olan ülkelerin gereksinimlerinin dışında, hala bu ülkelerde daha fazlasının yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bölüm 6.1. Araştırma. Araştırma, klinik farmakologların eğitimlerinin temel bir parçası olmakla birlikte neredeyse tamamenin yaptığı bir iştir. Klinik alanda çalışan farmakologlar, bireysel hastalarda ve hasta popülasyonlarında ilaç kullanım kalitesini geliştirecek yöntemler ve stratejiler geliştirmeyi amaçlamışlardır. İlaç değerlendirme, ilaç kullanımı, farmakovijilans ve farmakoepidemioloji alanında yapılan araştırmalar, DSÖ raporunun yayımlandığı 1970 yılından bu yana daha da önem kazanmıştır [1]. AİK, ilaçların, önem derecesi bakımından birbirine eşit, etkililik, adverse ilaç reaksiyonu (AİR) ve maliyet parametrelerine göre seçilmesi gerektiğini ifade eder. Klinik farmakoloji araştırmaları, yeni endikasyonlarda ve uç yaşlardaki hastaların (çocuklar ve yaşlılar) tedavilerinde ilaç kullanımıyla ilgili yeni veri sağlayacak çalışmaları ve ayrıca AİR, farmakogenetik ve ilaç etkileşimi çalışmalarını kapsar. Klinik farmakoloji araştırmaları genellikle disiplinler arası çalışmalardır.

Bölüm 6.2. Eğitim.

Tüm klinik farmakologlar hem mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim hem de sürekli profesyonel eğitim kapsamında anahtar rol oynar konumdadırlar.

Bölüm 6.3. Hasta bakımı.

AİK çerçevesinde daha etkili ve güvenli ilaçların hastalara kullandırılmasında klinik farmakologlar birincil derecede fonksiyon yürütürler. Bazı yerlerde klinik farmakologlar bu hizmeti doğrudan doğruya hastaya sunsalar da, çoğu yerde yaygın uygulama bu hizmetin meslektaşları aracılığıyla ve diğer hekimlerin hastalarına verilmesi yoluyla yapılmaktadır.

Bölüm 6.4. İlaç Endüstrileri.

Klinik farmakologlar farmasötik ve biyoteknolojik endüstrinin tüm hizmet alanlarında önemli görevler üstlenebilirler.

Bölüm 6.5. Hükümetler.

Hükümetlerin hastalarının sağlığı için ihtiyaç duydukları ilaçları etkili ve güvenli sunumuna yönelik birçok düzenlemesinde ve sistem oluşturmasında klinik farmakologlardan önemli ölçüde yararlanabilirler. Klinik farmakologlar maliyet etkili ilaçların reçete edilmesi ve AİK'in yaygınlaştırılmasında önemli işlevler üstlenirler.

Bölüm 7. Organizasyonlar.

Klinik farmakoloji hizmetleri çeşitli örgütsel düzenlemelerle sağlanabilir. Klinik farmakoloji hizmetleri için en etkili sistemin; disiplinin tüm yönlerinin uygulanabilmesi adına üniversite hastaneleri ya da genel hastanelerin bünyesinde yer alan bir departman ya da bölüm olduğu konusunda bazı tartışmalar vardır. Birçok ülkede hastane ortamında sağlansa da birinci basamaktaki ihtiyaçlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Bölüm 8. Diğer İlaç Uzmanlarıyla İlişkisi.

Klinik farmakoloji farklı disiplinlerden çok sayıda uzmanla yakın çalışma ilişkisinin önemli olduğu bilimsel bir disiplindir.

Bölüm 9. Biyolojik ve Biyobenzer Ürünler.

Biyolojiklerin klinik farmakolojideki rolü git gide artmaktadır. Kimyasal sentez yoluyla imal edilen klasik ilaçların aksine, biyofarmasötikler, mikroorganizma, bitki ya da hayvan hücreleri gibi canlı sistemlerde (biyolojikler) spesifik kimyasal bileşenlerin sıralı bir süreçte birleştirilmesi yoluyla imal edilirler, dolayısıyla klasik ilaçlar için mevcut olan jenerik ilaç yaklaşımı bu tarz ilaçlar için bilimsel olarak uygun değildir. Biyolojik tedavilerdeki güvenilirliklerinin ve etkililiklerinin güvence altına alınması için özel bir ruhsatlandırma çerçevesinde yarar zarar oranının değerlendirilmesi ve yenilikçi biyolojik

ürünlerde olduğu gibi pazarlama sonrası gözetimin olması gerekir. Dolayısıyla, biyolojik ve biyobenzer ürünlerin yarar zarar oranının değerlendirilmesinde, hekimler, üreticiler ve düzenleyici otoritelerce ortaya konan disiplinler arası çaba gerekir.

Bölüm 10. Klinik Farmakolojinin Küresel Halk Sağlığına Katkısı.

Klinik farmakolojinin gelişimi dünyanın “gelişmiş” ülkelerinde tartışılmaya başlandığı için gelişmekte olan ülkelerde bu konuyla ilgili tartışmalar daha fazladır. Bu gibi ülkelerdeki mevcut kaynaklar ve beceriler AİK kullanımını geliştirmek için farklı bir yaklaşımın uygulanmasını gerekli kılmıştır. Klinik farmakoloji disiplini, ilaçların hastalar üzerindeki etkililiğinin ölçülmesi ve daha da acil olarak advers etkilerinin izlenmesi gerekliliği olmak üzere, iki zorunluluktan doğmuştur. Bununla birlikte günümüz klinik farmakoloğunun işlerinin içeriği tek bir kişi için fazlasıyla dolu bir menü sağlar. Gerçekte, özellikle de kıt kaynaklı bölgelerde, hastanede, bir toplulukta veya idari bir görevde, takımın bir parçası olarak, en önemli katkıyı klinik farmakologlar sağlar.

Bu gereksinimlerin karşılanabilmesi için klinik farmakologların eğitiminin 1970’te DSÖ raporunda ön görülenden daha farklı ve kapsamlı olmalıdır [1].

Ek I: Tıp öğrencileri için Klinik Farmakoloji, Terapötikler ve Reçetelemeye Yönelik Model Müfredat Programı

Bu ek, mezuniyet öncesi tıp müfredatında temel içerik olarak yer alması gereken, ilaçların kullanımıyla ilişkili tutumların ve becerilerin, anlayışların ve bilgilerin bir listesini sağlar. Temsil edilen bu anahtar eğitim modelinin sonucunda mezuniyet aşamasındaki öğrencilerin güvenli ve etkili reçete yazma yetisi kazanması beklenir. Bu temel amaçlar tedaviyle ilgili alanların çoğunu kapsadığından birçok alanda uygulanabilir. Bu yaklaşımlar temel ilaçların ve uygulanacakları terapötik problemlerin bir listesiyle birlikte göz önünde bulundurulmalıdır. Tıp fakülteleri yerel koşullarına uygun listeleri belirleyebilmeleri için cesaretlendirilmelidir. Mezuniyet aşamasında hekimlerden, her bir ilaç için, ilacın etki mekanizmasını, uygun endikasyon için kullanımını, uygulama yollarını ve önemli kontrendikasyonlarını ve advers etkilerini bilmesi beklenir. Her bir ilaç için, mezunlardan, ilacın etki mekanizması, uygun endikasyon için kullanımı, uygun uygulama yolları ve önemli kontrendikasyonları ve advers etkileri hakkında bilgi sahibi olması beklenir. Bazı durumlarda, bir ilaç sınıfında, sınıfının en yaygın kullanılan ilaçlarına ait örnekler verilerek listeler oluşturulabilir. Seçilen ilaçların listesi “öğrenci formülleri” olarak görülebilir.

Temel bilgi ve anlayışlar, akılcı reçetelemenin desteklenmesinde gereken beceri ve yaklaşımlar

Temel bilgi ve anlayışlar

Temel Farmakoloji

- İlaçların moleküler, hücresel, doku ve organ düzeyinde genel etki mekanizmaları
- Bu etkilerin hangi yollarla terapötik ve advers etki ürettiği
- İlaç hedefi olarak reseptörler ve agonizma, antagonizma, parsiyel agonizma ve selektivite gibi ilaç-reseptör ilişkilerini tanımlayan kavramlar
- ilaca karşı tolerans gelişimi

Klinik Farmakokinetik

- İlaç absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılım mekanizmaları
- Dağılım hacmi, klerens ve yarılanma ömrü kavramları ve bunların klinik yansımaları
- Bu faktörlerin ilaçların en uygun uygulama yolunu, dozunu, kullanım sıklığını ve en uygun kullanım süresini nasıl belirlediği

İlaç yanıtındaki bireyler arası varyasyonlara neden olan faktörler

- Tedaviye uyunç

- Farmakodinamik varyasyon
- Farmakokinetik varyasyon
- Farmakogenetik varyasyon
- Farmasötik varyasyon

İlaç tedavisinin monitörizasyonu

- İlaç tedavisinin etkisini izlenmenin önemi
- Hangi yollarla gerçekleştirilebileceği (örn: plazma ilaç konsantrasyonunu ölçmek veya farmakodinamik cevapların değerlendirilmesi)
- İlaç dozu, plazma konsantrasyonu ve klinik etkiler arasındaki değişken ilişki

Advers İlaç Reaksiyonları

- ADR'lerin farklı tipleri
- Birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinde advers reaksiyonların görülme sıklıkları
- Ortak hassas faktörlerin tanımlaması ve zarar riskinin nasıl azaltılacağına belirtilmesi
- Advers reaksiyonların rapor edilmesinin önemi ve farmakovijilansa yönelik diğer yaklaşımlar

İlaç-İlaç Etkileşimleri

- Faydalı ya da yararlı etkilere sebep olabilecek potansiyel ilaç etkileşimleri
- İlaç etkileşim mekanizmaları (farmasötik, farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan)
- Etkileşimleri tahmin etme ve kaçınma yolları

İlaç Uygulama Hataları

- İlaç uygulama hatalarının farklı tipleri
- Hekim uygulamalarında ortaya çıkan ilaç uygulama hatalarının ortak nedenleri
- Hekimlerin ilaç uygulama hatalarından kaynaklanan riski azaltabilmelerinin yolu

Klinik İlaç Toksikolojisi

- Yaygın intoksikasyonların değerlendirilmesi, tanımlaması ve tedavisi (örn: parasetamol)
- Toksik maddelerin alımından sonra ortaya çıkacak etkilerinin giderilme veya önleme ilkeleri
- Toksikokinetik ve toksikodinamik

Gerilemiş fizyoloji, farmokokinetik ve farmakodinamik yanıtlara sahip özel hasta gruplarına yönelik reçeteleme

- Yaşlı hastalar

- Çocuklar
- Hamile, emziren ya da hamile kalma potansiyeline sahip kadınlar
- Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalar

İlaçların Reçetelenmesinde Yasal Durumlar

- İlaçların; OTC preparatları, reçeteye satılan ilaçlar ve kontrole tabi ilaçlar olarak sınıflandırılması
- “Ruhsatsız” preparatların reçetelenmesi
- Kontrole tabi ilaçların reçetelendirilmesi ile ilişkili sorumluluklar

Yeni İlaç Geliştirme

- Klinik denemeler de dahil olmak üzere ilaç geliştirme süreci (Faz I – Faz IV)
- İlgili ülkedeki ruhsatlandırma prosedürü ve denetleyici otoriteler
- İyi klinik araştırma dizaynı için gerekenler
- İzin, etik, yan tutma, istatistik, bilginin yayılması

Klinik İlaç Araştırmalarının İlkelerinin ve Güçlüklerinin Anlaşılması

- Çalışmanın amacı
- Çalışmanın sağlık hizmetine uygunluğu
- Hasta seçimi, tanı kriterleri ve numune alma prosedürleri ve çalışmaya dahil edilip edilmeme kriterleri
- Kontroller: çapraz, ayrı kontrol grubu, tedavi edilmeyen, farklı tedavi, plasebo
- Dizayn: çift- kör, tek kör, açık
- Tedavinin randomizasyonu
- Farmakokinetik: doz-etki çalışmaları
- Farmakodinamik: konsantrasyon-etki çalışmaları, biyomarkerler
- İlaç etkileşimi
- Etkilerin kaydedilmesi (subjektif ve/veya objektif olarak)
- Advers etkilerin kaydedilmesi
- İstatiksel planlama
- Yazarın tartışması: “Yeterli mi?” “ Tartışılabilir mi?” “Alakasız mı?” ya da “Olanaksız mı?”

Sağlık Kuruluşlarında İlaç Reçetelemesinin Yönetimi

- Yerel formüllerlerin rolü
- İlaç ve terapötik komitelerinin rolü
- Kişiye özel reçeteleme tercihini etkileyen etmenler

- Güvenliği, etkililiği ve maliyet etkinliği baz alınarak yeni ilaçların rasyonel değerlendirilmesi

Reçete Yazma Etiği

- Bilgilendirilmiş hasta oluru ve tedaviye uyuncu

Yaygın Terapötik Problemler

- Yaygın akut ve kronik terapötik problemlerin yönetimi

Alternatif Tedaviler

- Hastaları alternatif tedavi aramaya iten eden güdüler
- Etkiliklerini gösteren bazı bulgular
- Alternatif tedavilerin hastanın aldığı reçeteli ilaçlarla nasıl etkileştiği

İlaç Bilgisine Erişim

- Hekimlerin ve diğer sağlık çalışanları için ilaç bilgisine erişimi
- İlaç bilgi kaynaklarının öneminin ve güvenirliliğinin nasıl değerlendirileceğiyle ilgili bilginin ve pratiğin edinilmesi

Temel beceriler

İlaç Geçmişini Edinme

- Reetelenen ve reetelenmeyen güncel ilaçlar hakkında kesin bilgiler edinilmesi
- Tedavi rejimine uyuncu hakkında değerlendirme yapılması

Reçete Yazımı

- Güvenli ve etkili bir ilacın ve uygun dozun seçilmesi
- Kontrole tabi ilaçlar dahil, tam, okunabilir ve yasal reçeteler yazmak
- Reçetelerin ve yanıtlarının kaydının eksiksiz tutulması
- İlaç dozunun hastanın vücut ağırlığı ya da nomograma göre hesaplanması
- Gereken oranda ilaç alımına bağlı olarak infüzyon süresinin uzunluğunun hesaplanması
- Oksijen ve intravenöz sıvılarının reçetelenmesi (akış hızı, *ilaç verilme yolu*)

İlacın Uygulanması

- Uygun ilaç uygulama yolunun seçilmesi
- Subkutan, intramusküler, intravenöz enjeksiyon yapılması
- İlaçların karıştırma ve çözme dahil parenteral uygulama için ilaç hazırlama
- İnfüzyon pompasıyla uygulanacak ilaçların hazırlanması ve uygulanması
- Nebulize ilaçların hazırlanması ve uygulanması

- Özel dağılım şekline sahip ilaçlarla ilgili hastanın bilgilendirilmesi (örn: inhalasyon, topikal, insülin)

Özel Hasta Gruplarına Yönelik İlaç Reçeteleme

- Yaşlılar, çocuklar, hamile ve emziren kadınlar, karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan kişiler

Ağrı ve Sıkıntı Azaltıcı İlaçların Reçetelenmesi

- Ağrı ve diğer benzer semptomların hafifletilmesi

Advers İlaç Reaksiyonları ve Etkileşimleri

- İlaçların belirti ve semptomlarının olası nedeni olarak değerlendirilmesi
- Advers etkileşimlerin potansiyelinin tanımlanması
- ADR'lerin ve etkileşimlerinin bildirilmesi

İlaç Alerjileri

- Alerjik ilaç reaksiyonlarının tanımlanması ve alerjik reaksiyonların geçmişinin edinilmesi
- Alerjik reaksiyonların tedavisi, akut anaflaksinin acil tedavisi

Klinik Farmakokinetik

- Güvenli reçete yazımı için farmakokinetiğinin temel bilgilerinin kullanılması

İlaç Tedavisinin İzlenmesi

- İncelenen terapötik etkinin tanımlanması
- Plazma ilaç konsantrasyonunu ölçümlerinin uygun olarak kullanılması (hangisi ve ne zaman)
- Sonuçlara uygun olarak hareket edilmesi

Yeni Kanıtların Analizi

- Kanıta dayalı reçeteleme uygulaması
- Yeni ilaç ya da tedavide mevcut olan kanıtın doğruluğunun değerlendirilmesi
- Klinik çalışmaların incelenmesi, değerlendirilmesi ve eleştirisinin yapılması
- Yanlılığa neden olan kaynaklar da dahil metodolojik aksaklıkların belirlenmesi
- Klinik ve yerini tutucu sonuçların arasındaki farkın tanımlanması

Güvenli ve etkili ilaç reçetelemesini sağlayacak geçerli nesnel bilgilerin sağlanması

- Ulusal formüllerin kullanılması
- Tıbbi makale ve veritabanlarından güvenilir ilaç bilgilerine ulaşılması
- Zehir bilgi servislerine ulaşılması

- Çeşitli kanıt ve fikir kaynaklarının güvenilirliğinin değerlendirilmesi

Tedavi için bilgilendirilmiş olur alınması

- Hastaların, tedavileri hakkında aydınlatılmış kararlar almasını sağlayacak şekilde; ilaçlar konusunda aydınlatılması
- Hastalarla ilaç tedavisinin fayda ve zararları hakkında tartışılması
- İlaç tedavisi hakkında hastaların kendi görüşleri ve isteklerinin öğrenilmesi

Temel tutumlar

İlaç reçeteleme ve tedaviye akılcı yaklaşım

- Doğru klinik tanının tespit edilmesi
- Altta yatan patofizyolojik süreçlerin anlaşılması
- Bu süreçleri faydalı şekilde etkileyebilecek ilaçların bilinmesi
- Tedaviye yanıtın takip edilebileceği sonlanım noktalarının belirlenmesi
- Tedavinin olası yarar ve zararlarının değerlendirilmesi
- Tedavi kararı verilirken hastayla iletişim halinde bulunulması

Yarar ve zarar dengesinin değerlendirilmesi

- Bütün ilaçlı tedavilerin olası yarar ve zararlarının olduğunun farkında olunması
- Bunların çeşitli etkenlere bağlı olarak, hastadan hastaya farklılık gösterdiğinin farkında olunması
- Doktorların reçete ettikleri ilaçların etkilerini takip etmeleri gerektiğinin farkında olunması

İlaç reçeteleyen topluluğun bir parçası olarak, doktorların sorumluluklarının tanımlanması

- Gereksiz ilaç reçetelemekten ve sınırlı kaynakların tüketiminden kaçınılması
- Ortak fayda için ADR'lerin bildirilmesinin gerekliliğinin farkında olunması
- Kullanımı sınırlandırılmış ilaçların ulaşılabilirliğinin kontrol edilmesi
- Tedavi kılavuzlarına ve uygun ilaç formüllerlerine sadık kalınması
- Antibiyotiklerin gelişigüzel reçete edilmesinden kaçınma

Bilgi konusunda kişisel sınırlamaların farkında olunması

- Alışılmadık reçeteleme problemleriyle karşılaşılması durumunda, daha fazla bilgi edinmeye çalışmanın gerekliliğinin farkında olunması

Geleceğin Beklentilerine Yanıt

- İlaç reçeteleme uygulamalarının güncellenmesi gerektiğinin farkında olunması
- Hastaların mümkün olduğu zaman tıbbi bilgilerdeki gelişmelerden fayda sağlamalarının garanti altına alınması
- Yeni tedavilerin fayda ve zararlarının değerlendirilmesi gerektiğinin farkında olunması
- Klinik araştırma sonuçlarının tek tek hastalara uygulanmasındaki kısıtlılıkların farkında olunması

İlaçların çevreye olan etkilerinin farkında olunması

Ek II: Klinik Farmakoloji Uzmanlığına Yönelik Müfredat Modeli

Giriş:

Klinik farmakolog, ileri farmakoloji bilgisiyle birlikte hasta kişilerde ilaçların bireysel ve popülasyon boyutunda güvenli ve etkili kullanılması için yeterli bilgi ve beceriye sahip hekimlere denilmektedir. Hastaların ilaç kullanımını iyileştirme, klinik farmakologlara yönlendirilen hastaların muayenelerini ve klinik farmakolojinin özel yeterlilik gerektiren alan(lar)ının ilaç tedavisi sırasında sorun yaşayan hastaların sorunlarının çözülmesi için birincil sorumluluğu üstlenmesini içerir. Bu model ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir. Daha kapsamlı şekilde, ilerleyen ilaç tedavileri, bahsedilenlerle sınırlandırılmamakla birlikte, ilaç keşfetme ve geliştirme, ilaç kullanımı (mevcut uygulamanın analizi ve geliştirilmesi için yeni yolların araştırılması) üzerinde yapılan çalışmaları, farmakoterapi eğitimini, yerelden (hastane formüleri) , bölgesel, ulusal ve çokuluslu organizasyonlara kadar ilaç ruhsatlandırma çalışmalarını ve klinik farmakoloji uygulama sürecinde ortaya çıkan diğer problemleri kapsar.

Amaç:

Bahsedilen müfredat modeli, klinik farmakolog olmayı arzulayan hekimlerin uzmanlıklarında ihtiyaç duyacakları bilgi ve becerileri etkili ve tatmin edici şekilde ortaya koyabilmelerine imkan tanıyacak şekilde tasarlanmıştır. Geniş kapsamlı olarak ele alındığından pek çok ülkede uygulanabilir.

Giriş koşulları:

Hekimlerin, kayıt için gerekli giriş koşullarını tamamladıktan sonra buldukları coğrafi bölgede hekim olarak klinik farmakoloji eğitimine katılmalarına izin verilir. Ayrıca tedavinin asıl anlamı ilaç tedavisi olduğundan, hekimlerin uzmanlık alanlarından birinde pratisyen hekim olarak 2-3 yıl deneyime sahip olması gerekir. Bununla birlikte, ulusal gereksinimlere ve anlaşmalara bağlı olarak giriş koşulları değişkenlik gösterebilir.

Aşağıda belirtilen şema klinik farmakologların eğitimi için idealdir fakat dünyanın çoğu bölgesinde, uygulama sebeplerinden dolayı, klinik farmakoloji bilgisine sahip sağlık uzmanları aracılığıyla verilen sağlık hizmetini görmek için eğitimin kapsamının daraltılması gerekebilir. Hükümet tabiplerinin ya da diğer hekimlerin hazırlık/oriyantasyon eğitim formlarındaki diğer giriş koşulları yerel koşullara göre belirlenmelidir.

Diğer ilgi alanları:

Kayıt aşamasının ardından programa başlayan hekim farklı uzmanlık alanlarından eğitim almayı arzulayabilir. Bu eğitimler, her iki programın sorumlu direktörlerinin özel bir düzenlemesiyle klinik farmakoloji eğitimi sırasında ya da klinik farmakoloji eğitimini takiben sağlanabilir.

Müfredat programına genel bakış:

Resmi olarak klinik farmakoloji eğitim programı 3 yıl sürmektedir. Bu süre ülkelerin ilgi alanlarına bağlı olarak 2 ila 5 yıl arasında değişkenlik gösterebilir. Aktiviteler aşağıda belirtilen durumları içerir:

- 1- Uzmanlık öğrencilerinin klinik farmakoloji bilgisinin kaynağına ulaşması için çoğunlukla temel farmakolojiyle yakın çalışmayı gerektiren resmi eğitim.
- 2-İlaçla ilgili sorun yaşayan hastalarla ilgilenmeye yönelik klinik deneyim.
- 3-Terapötikleri geliştirecek araştırma deneyimi. Birçok ülkede, bir tezin ortaya çıkmasında klinik farmakoloji ve terapötikler araştırmanın yoğun olduğu bir disiplin olarak kabul edilir.

1. Resmi eğitim şunları içermelidir:

- a.** Tıp eğitimi sırasında farmakoloji derslerinde görülen derslerin başlıkları da dahil olmak üzere farmakoloji bilgisinin kapsamlı olarak yeniden gözden geçirilmesi. Eğitim gören hekimin, farmakoloji departmanında vakit geçirmesi ve deney hayvanlarıyla çalışılan bir laboratuvarında deneyim kazanması yararına olacaktır.
- b.** Disiplinle özel ilişkili farmakolojik başlıklar
 - i. İlaç etkilerinin (beklenen ve advers etkiler) kritik değerlendirmesi;
 - ii. İnsanlarda yürütülen hem deneysel hem de gözlemsel çalışmalarda kullanılan araştırma yöntemlerinin ilkeleri, örn: klinik araştırma yöntemleri;
 - iii. Bilgilendirilmiş gönüllü oluru ve insanlarda araştırma etiği;
 - iv. Veri yönetimi ve biyoistatistik;
 - v. İlaçların insanlarda absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve ekskresyonu (ADME);
 - vi. Kasıtlı olarak ya da kazayla ortaya çıkan ilaç intoksikasyonu ve zehirlenme;
 - vii. Farmakogenetik
 - viii. Yaş, cinsiyet, gebelik, karaciğer hastalıkları, ilaç etkileşimleri gibi insanlar arasında doz-yanıt varyasyonların ilave kaynakları
 - ix. İlaç keşfetme, geliştirme ve düzenleme süreci;
 - x. İlaç toleransı, ilaca bağlılık ve bağımlılık;

- xi. İlaç seviyesinin ölçümü ve ilaçla tedavinin monitörizasyonu için teknikler;
- xii. Farmakovijilans ve farmakoepidemioloji (ilaç kullanımı dahil);
- xiii. Farmakoekonomi;
- xiv. İlaçla tedavi rejimine uyum;
- xv. İlaç enformasyonu;
- xvi. Yerel olarak ilişkili diğer başlıklar.

2. İlaçla ilgili sorun yaşayan hastalarla ilgilenmeye yönelik klinik deneyim

Klinik farmakolojide uzmanlaşan hekimlerin, bilgileri ve becerileriyle beraber artan sorumluluklarının bir gereği olan; hastalarda ilaçla ortaya çıkan ciddi ya da karmaşık problemlerle ilgilenebilmeleri ya da danışmanlık edebilmeleri için klinik deneyime ihtiyaçları vardır. İdeal olanı yaşlı hastalardakine ilave olarak bebeklerde ve çocuklardakinin de dahil edildiği klinik deneyimlerdir. Programın bir bölümü pratiğe ayrılabilceği gibi bu süreç programa da yayılabilir.

3. İlaçla tedavi bilgisini arttıran araştırma deneyimi

Klinik farmakolojide uzmanlaşan hekim, eğitimlerinin ilk yılının sonunda, gelecekte ilaçla tedavinin yararına olacak bilgilerin geliştirilebileceği bir ilaçla tedavi alanının tanımını yapabilmelidirler. Bu genellikle araştırmanın gerçekleşmesi için gözetim ve denetimde bulunacak bir danışman aracılığıyla yapılabilir.

Hekim daha sonra yürütülecek çalışmayı tasarlar, protokolünü yazar ve çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli olan etik kurul başvurularını yapar. Çalışma gözetim ve denetim altında yürütülür ve sonuçlar sonrasında diğer çalışmalardan elde edilecek bulgularla iletişime geçebilmek için makale ya da monografla bildirilir.

Araştırma geniş boyutta tartışılabilir ve uygulanabilir olmalıdır. Hekim için önemli olan, hastaların sayılarının azlığına ya da yaşadıkları coğrafi alanların küçüklüklerine bakmadan belirlenmiş bir hasta grubunda klinik farmakolojinin bir parçası olan ilaç kullanımını geliştirecek bilgiyi kazanmalarınıdır.

Eğitim için gerekli kaynaklar

Klinik farmakoloji programının müfredatı uygulayabilmesi için, yeterli sayıda deneyimli ve görevine bağlı uzmana, farklı hastalıklara sahip yeterli sayıda hastaya, insan plazma ve idrarında ilaç konsantrasyonlarını ölçme yetisi kazandıran klinik servisler de dahil olmak üzere klinik servislerin desteklenmesi ve asistan hekimin araştırma projesini uygulayabilmesi için araştırma tesisine sahip olması gerekir.

Eğitim programı gerekli tüm kaynaklarla birlikte tek bir enstitüde yürütüleceği gibi enstitülerin kaynaklarını birleştirip eğitim programını üstlenmesiyle de yürütülebilir.

Eğitim programlarına yönelik detaylı bilgi için [70-75] referanslara bakınız.

Teşekkürler

Bu belgenin ortaya çıkmasında yer alan kişilerin isimlerine sayfa 558-559' da yer verilmiştir. Dr Jeffrey Aronson'a dokümanın İngilizce dilbilgisi düzenlemelerine ayırdığı zaman için ayrıca teşekkürler. Editörler, klinik farmakolojinin dünya üzerindeki yerini yansıtan bir belge ortaya koymak amacıyla çabalarını bir araya getiren uluslar arası alanda yer alan meslektaşlarına teşekkürlerini sunarlar. Editörler ayrıca, IUPHAR (Division of Clinical Pharmacology), DSÖ, European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), Swedish Foundation for Clinical Pharmacology and Therapeutics ve British Pharmacological Society (ve klinik bölümüne) yardımları ve destekleri için teşekkürlerini sunarlar.

Kaynaklar

- 1 Clinical Pharmacology. Scope, Organisation, Training. Report of a WHO Study group. World Health Organ Tech Rep Ser 1970;446:5–21.
- 2 World Health Organization. Guidelines for the Development of National Drug Policies. World Health Organization, Geneva, 1988.
- 3 McKenney JM, Harrison WL. Drug-related hospital admissions. Am J Hosp Pharm 1976;33:792–5.
- 4 Wester K, Jonsson AK, Spigset O, Druid H, Hagg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. Br J Clin Pharmacol 2008;65:573–9.
- 5 Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. Br Med J 2004;329:15–9.
- 6 Aronson JK. Medication errors: what they are, how they happen and how to avoid them. QJM 2009;102:513–21.
- 7 Aronson JK. Clinical pharmacology and therapeutics in the UK– a great instauration. Br J Clin Pharmacol 2010;69:111–7.
- 8 Horton R. The UK’s NHS and pharma: from schism to symbiosis. Lancet 2009;373:435–6.
- 9 Dollery CT. Clinical pharmacology the first 75 years and a view of the future. Br J Clin Pharmacol 2006;61:650–5.
- 10 Reidenberg MM. The discipline of clinical pharmacology. Clin Pharmacol Ther 1985;38:2–5.
- 11 Shelley JH, Baur MP. Paul Martini: the first clinical pharmacologist? Lancet 1999;353:1870–3.
- 12 Lasagna L. Clinical pharmacology: present status and future development. Science 1966;15:388–91.
- 13 Lasagna L. Clinical pharmacology in the United States: a personal reminiscence. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1985;25:27–31.
- 14 Kalow W. Pharmacogenetics. COWS, editor, Philadelphia, 1962.
- 15 Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. J Am Med Assoc 1957;165:835–7.
- 16 Dangoumau J. The origins of clinical pharmacology in France. Therapie 2002;57:6–26.
- 17 Clinical Pharmacology. The European Challenge. WHO Regional Publications, European Series 1991, No. 39.

- 18 Food and Drug Administration. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medicinal Products. US Department of Health and Human Services, Bethesda, 2004.
- 19 European Medicines Agency. The European Medicines Agency Road Map to 2010: preparing the Ground for the Future. EMEA/H/34163/03/Final
- 20 Anon. Triple therapy. The Economist. 14 August 2008. http://www.economist.com/people/displaystory.cfm?story_id=11919385 (last accessed on 6 September 2008).
- 21 Rawlins MD. De Testimonio. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/304df931-2ddc-4a54-894e-e0cdb03e84a5.pdf> (last accessed on 10 January 2010).
- 22 Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1373–8.
- 23 Flockhart DA, Usdin YS, Pezzullo JC, Knollman BC. Teaching rational prescribing: a new clinical pharmacology curriculum in medical schools. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmakol* 2002;366:33–43.
- 24 Gwee MC. Teaching of medical pharmacology: the need to nurture the early development of desicured attitude for safe and rational drug prescribing. *Med Teach* 2009;31:847–54.
- 25 Heaton A, Webb DJ, Maxwell SRJ. Undergraduate preparation for prescribing: the views of 2413 UK medical students and recent graduates. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:128–34.
- 26 Smith A, Tasioulas T, Cockayne N, Misan G, Walker G, Quick G. Construction and evaluation of a web-based interactive prescribing curriculum for senior medical students. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:653–9.
- 27 Maxwell SRJ, McQueen DS, Ellaway R. eDrug: a dynamic interactive electronic drug formulary for medical students. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:673–81.
- 28 Clinical Pharmacological Services. Report on a working group, Bonn, April 26–29, 1977. WHO Regional Office for Europe.
- 29 Blaschke TF. Global challenges for clinical pharmacology in the developing world. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:579–81.
- 30 Engelberg AB, Kesselheim AS, Avorn J. Balancing innovation, access, and profits-market exclusivity for biologics. *N Engl J Med* 2009;361:1917–9.
- 31 Sjöqvist F, Bergman U, Dahl ML, Gustafsson L, Hensjö LO. Drug and therapeutics committees: a Swedish experience. *Drug Inf J* 2002;16:207–13.
- 32 Sjöborg B, Bäckström T, Arvidsson LB et al. Design and implementation of “point of care” computerised system for drug therapy in Stockholm metropolitan health region – bridging the gap between knowledge and practice. *Int J Med Inform* 2007;76:497–506.

- 33 Breckenridge A, Woods K, Walley T. Medicines regulation and health technology assessment. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:152–4.
- 34 Godman B, Wettermark B, Hoffmann M, Andersson K, Haycox A, Gustafsson LL. Multifaceted national and regional drug reforms and initiatives in ambulatory care in Sweden: global relevance. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9:65–83.
- 35 Reidenberg MM. Can the selection of essential medicines decrease inappropriate drug use? *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:581–3.
- 36 Crooks J. Drug epidemiology and clinical pharmacology: their contribution to patient care. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:351–7.
- 37 Introduction to Drug Utilization Research. World Health Organisation, Geneva, 2003.
- 38 Soumerai SB, Avorn J. Principles of educational outreach (“academic detailing”) to improve clinical decision making. *JAMA* 1990;263:549–56.
- 39 Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. *Drug Saf* 2001;24:1–7.
- 40 Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther* 2009;13:1–9.
- 41 Eklöf A, Thurelius A, Garle M, Rane A, Sjöqvist F. The anti doping hot-line, a means to detect and prevent the abuse of doping agents in the Swedish society and a new service function in clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:571–7.
- 42 Böttiger Y, Laine K, Andersson ML et al. Sfinx – a drug–drug interaction database designed for clinical decision support systems. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:627–33.
- 43 Lewis P. The clinical pharmacologist in drug discovery and development. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:133–6.
- 44 Vane J, O’Grady J. Clinical pharmacology in the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:155–7.
- 45 Baber NS. The scope of clinical pharmacology in the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:495–6.
- 46 International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm 2002. (last accessed on 6 October 2009).

- 47 Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 850, Annex 3, World Health Organization. <http://www.who.int/medicines/ibrary/par/ggcp/GGCP.shtml> 1995. (last accessed on 6 October 2009).
- 48 International conference of harmonization (ICH). E6: good clinical practice: consolidated guideline. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html> (last accessed on 4 June 2005).
- 49 WHO Policy Perspective on Medicines No 7 “Effective Medicines Regulation: Ensuring Safety, Efficacy and Quality”, November 2003, World Health Organization. <http://www.who.int/medicines/organization/mgt/PolicyPerspectives.shtml> (last accessed on 25 September 2009).
- 50 EMEA Mission Statement. <http://www.ema.europa.eu/mission.htm> (last accessed on 26 May 2010).
- 51 Smith AJ, McGettigan P. Quality use of medicines in the community: the Australian experience. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:515–9.
- 52 Wang X, Hripcsak G, Markatou M, Friedman C. Active computerized pharmacovigilance using natural language processing, statistics and electronic health records: a feasibility study. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16:328–37.
- 53 Lesko LJ. Paving the Critical Path: how can Clinical Pharmacology Help Achieve the Vision? *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:170–7.
- 54 Massol J, Puech A, Boissel JP. How to anticipate the assessment of the public health benefit of new medicines? *Therapie* 2007;62:427–35.
- 55 Grabowski H. Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:479–88.
- 56 Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, Schellekens H, Leufkens HGM, Egberts ACG. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *J Am Med Assoc* 2008;300:1887–96.
- 57 Frank RG. Regulation of follow-on biologics. *N Engl J Med* 2007;357:841–3.
- 58 Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403–8.
- 59 Gottlieb S. Biosimilars: policy, clinical and regulatory considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:S2–8.
- 60 Roger SD, Goldsmith D. Biosimilars: it’s not as simple as cost alone. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:459–64.

- 61 Declerck PJ. Biotherapeutics in the era of biosimilars: what really matters is patient safety. *Drug Saf* 2007;30:1087–92.
- 62 Holloway K Irrational use of medicines: Global challenges and actions. World Health Organisation, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health. *Medicines Use in Primary Care in Developing Countries and Transitional Countries: Fact Book Summarizing Results from Studies Reported between 1990 and 2006*. WHO, Geneva , 2009.
- 63 Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D, White NJ. The global threat of counterfeit drugs: why industry and governments must communicate the dangers. *PLoS Med* 2004;2(4):e100.
- 64 WHO database of Adverse Drug Reactions. http://www.who.int/medicines/area/quality_safety/safety_efficacy/advdrugreactions/en/ (last accessed on 26 May 2010).
- 65 United Nations High Commissioner for Human Rights. Universal Declaration of Human Rights, 1948. http://donegallpass.org/UNIVERSAL_DECLARATION_OF_HUMAN_RIGHTS.pdf (last accessed on 26 May 2010).
- 66 Hogerzeil HV, Samson M, Casanovas JV, Rahmani-Ocora L. Is access to essential medicines as part of the fulfilment of the right to health enforceable through the courts? *Lancet* 2006;368:305–11.
- 67 The World Bank, Data and Statistics, 2005. International Comparison Program -Results. <http://www.worldbank.org/data/icp> (last accessed on 26 May 2010).
- 68 Laing R., Hogerzeil HV, Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy Plan* 2001;16:13–20.
- 69 Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumour appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284:878–81.
- 70 Fraser HS. Clinical pharmacology in developing countries. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:457–9.
- 71 Richens A, Routledge P. Essential of clinical pharmacology for education and research in developing countries. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:123–6.
- 72 Folb PI. The future of clinical pharmacology in South Africa. *CME* 1991;9:1485–90.
- 73 Mucklow J. Postgraduate education in clinical pharmacology and therapeutics. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:339–46.

74 Royal College of Physicians. Specialty Training Curriculum for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Joint Royal Colleges of Physicians Training Board, London, 2009.

75 Gray J, Lewis L, Nierenberg D. Clinical pharmacology education in primary care residency programs. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:237–40.

Editörler ve adresleri:

Prof. Michael Orme Emeritus Professor, University of Liverpool, Lark House, Clapton-on-the-Hill, Cheltenham GL54 2LG, UK

Prof. Folke Sjöqvist Professor Emeritus, Department of Clinical Pharmacology, Karolinska University Hospital at Huddinge, S-14186 Huddinge, Sweden

Katkıda bulunanlar ve adresleri*Bölüm 6.4*

Prof. Donald Birkett Emeritus Professor, Flinders University of South Australia, 9 Raglan Street, Mosman, NSW 2088, Australia

Bölüm 6.1 ve Bölüm 7

Prof. Kim Brøsen Clinical Pharmacology, Institute of Public Health, University of Southern Denmark, J. B. Winslows Vej 19, DK-5000 Odense C, Denmark

Bölüm 9

Prof. Ingolf Cascorbi Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, University Hospital Schleswig-Holstein, Bld 30, Arnold-Heller Str 3, D-24105, Kiel, Germany

Bölüm 6.3

Prof. Lars L Gustafsson Department of Clinical Pharmacology, Karolinska University Hospital at Huddinge, S-14186, Sweden

Bölüm 6.2 ve Ek I

Prof. Simon Maxwell Clinical Pharmacology Unit, Clinical Research Centre, University of Edinburgh, Edinburgh EH4 2XU, United Kingdom

Bölüm 6.5

Dr. Lembit Rago World Health Organisation, Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland

Bölüm 5

Prof. Sir Michael Rawlins Chairman, National Institute for Health and Clinical Excellence, MidCity Place, 71 High Holborn, London WC1V 6NA, United Kingdom

Ek II

Prof. Marcus Reidenberg Clinical Pharmacology, Weill Cornell Medical College, 1300 York Avenue, New York, NY 10065, USA

Bölüm 4 ve Bölüm 8

Prof. Folke Sjöqvist Professor Emeritus, Department of Clinical Pharmacology, Karolinska University Hospital at Huddinge, S-14186 Sweden

Bölüm 10

Prof. Tony Smith Emeritus Professor, Clinical Pharmacology, Level 5, Clinical Sciences Building, Calvary Mater Hospital, Waratah, NSW 2298, Australia

Bölüm 9

Prof. Petra Thuermer Philipp Klee-Institute of Clinical Pharmacology, Helios Klinikum Wuppertal, University of Witten/Herdecke, Germany

Ek II

Prof. Andrew Walubo Department of Pharmacology, University of the Free State, P.O.Box 339 (G6), Bloemfontein, 9300, South Africa

Kısaltmalar ve sözlük:***Kısaltmalar***

AB: Avrupa Birliği

ADR: Advers ilaç reaksiyonu

ADME: absorpsiyon, dağılım, metabolizmas ve ekskresyon

AIDS: Kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromu

AİK: Akılcı ilaç kullanımı

AİR: Advers ilaç reaksiyonu

CIOMS: Tıp Bilimleri Uluslararası Organizasyonları Konseyi

CDER: İlaç araştırma ve değerlendirme merkezi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMA: Avrupa İlaç Kurumu İTK: İlaç ve tedavi komisyonlarına

FDA: İlaç ve gıda dairesi (ABD'de)

GMP: İyi imalat uygulamaları

GXP: İKU, İLU ve GMP'nin tümü

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

ICH-GCP: Uluslararası Harmonizasyon Konferansı - İyi klinik uygulamaları

İKU: İyi klinik uygulamaları

İLU: İyi laboratuvar uygulamaları

IUPHAR: Uluslararası Temel ve Klinik Farmakoloji Birliği

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri (ABD'de)

NHS: Ulusal Sağlık Servisi

OTC : Tezgah üstü

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

SAK: Sözleşmeli araştırma kuruluşu

STD: Sağlık teknoloji değerlendirmesi

STE: Sürekli tıp eğitimi

TİDİ: Terapötik ilaç düzey izlemi

WHA: Dünya sağlık asamblesi

Sözlük:

In silico: biyolojik araştırmaları canlandırmak için bilgisayarların kullanılması