

TÜRKİYE'DE KLİNİK FARMAKOLOJİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ, YERİ VE GELECEĞİ

*Doç.Dr. Selim KORTUNAY

**Esin SİNAN

**Semra DAĞDELEN

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ab.D.

** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem I öğrencileri

KLİNİK FARMAKOLOJİ; Yeni geliştirilen ilaçların, gönüllü hasta veya sağlam kişiler üzerinde, onların özgür irade ve haklarına saygı göstererek, yanlılıktan arınmış bir biçimde, objektif ölçme yöntemleri ve istatistiksel değerlendirme yaklaşımı kullanarak denenmesi veya araştırılmasıyla uğraşan farmakoloji ağırlıklı, multidisipliner bir bilim dalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü de (*World Health Organization=WHO*) klinik farmakolojiyi insan öznesinde hem ilaçların kullanımı ve hem de ilaç etkilerini inceleyen bilim dalı olarak tanımlamıştır. Klinik farmakolojinin tanımını yaptıktan sonra, klinik farmakolojinin ilgi alanına giren konulara göz attığımızda bir ortak görüş olmadığı gözlenmektedir. Pek çok bilim insanına göre aşağıdaki farmakoloji alt dalları klinik farmakolojinin ilgi alanına girmektedir: Farmakokinetik, farmakoepidemioloji, farmakovijilans, farmakoempedans, farmakoekonomi, farmakogenetik .

Özetle, yeni ilaç geliştirme, ilaçların terapötik olarak kullanımı, bireylerde ve toplumlarda ilaçların yararlı etkileri ve advers (ters) etkileri, ilaçların kötüye kullanımı, klinik farmakolojinin uğraş alanına girer. Klinik farmakoloji hekimler, eczacılar, hemşireler ve pek çok farklı disiplinden bilim insanlarını içermesi nedeniyle farklı uzmanlık dallarını bir araya getiren bir bilim dalıdır.

KLİNİK FARMAKOLOG: Klinik farmakolojide uzmanlaşan hekimleri ifade etmek için klinik farmakolog terimi kullanılır. Bu hekimler, klinik araştırmalar teorisi, ilaç değerlendirmeleri, farmakoepidemioloji, farmakogenetik, farmakovijilans ve klinik ilaç toksikolojisi gibi klinik farmakolojinin önemli konularını içeren mezuniyet sonrası eğitim sürecinden geçerler. Klinik farmakologların aldıkları bu eğitim onlara ilaçların klinik değerlendirilmesini ve faz çalışmalarını yürütebilme yeteneği kazandırır.

YENİ İLAÇ GELİŞTİRMEDE FAZLAR

İlaç aday adayları, deney hayvanlarında gerçekleştirilen prelinik çalışmalardan sonra klinik faz çalışmalarına alınır. Faz çalışmaları, 4 fazda gerçekleştirilir. Her bir faz da başarılı olan ilaç adayları bir üst faz çalışmaya alınır:

FAZ 1: Amaç; ürünle ilgili güvenilirlik verilerinin toplanması, doz aralığının saptanması, tolerans ve farmakokinetik özelliklerinin incelenmesidir. Çalışmalar, genellikle sağlıklı gönüllülerde yapılır. Gönüllü özne sayısı 20-80 arasındadır. Ortalama 1-1,5 yılda tamamlanır. Bu fazın ana amacı güvenilirdir.

FAZ 2: Amaç; tedavi etmesi öngörülen hastalığa (örn: hipertansiyon) sahip kişilerdeki etkilerinin, yan etki profilinin araştırılması, doz-cevap verilerinin toplanmasıdır. Çalışmalar

hedef hastalığı olan 100-300 hasta gönüllüde yapılır. Ortalama 2 yılda tamamlanır. Bu fazın ana amacı etkinlik ve güvenilirliktir.

FAZ 3: Amaç; ilaç adayının klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin daha geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirilmesidir. Daha çok sayıda hasta gerektirdiği için, çok merkezli dolayısıyla da çok uluslu çalışmalardır. Yaklaşık olarak 3-4 yılda tamamlanır. Bu fazın ana amacı hedef hastalığın yerleşik tedavisine karşı yeni ilaç adayının etkinliğinin kanıtlanması ve yan etkilerinin saptanmasıdır. Faz 3 çalışmalarında yeterli veriler elde ettikten sonra ilaç adayının ilaç olarak kullanılabilmesi için her ülkenin sağlık otoritesinde (Türkiye’de Sağlık Bakanlığı) onay alınması gerekir.

FAZ 4: Ürünün piyasada ilaç olarak kullanılmaya başlandıktan sonra yapılan klinik çalışmalar (*postmarketing surveillance*) faz 4 olarak isimlendirilir. Bu fazın ana amacı uzun süreli güvenilirliktir.

KLİNİK FARMAKOLOJİNİN SAĞLIK ALANINDAKİ ROLÜ:

Klinik farmakolojinin sağlık alanındaki rolü aşağıdaki alt başlıklarda ele alınabilir:

1. Araştırma: İlaçların klinik değerlendirmesi ve klinik araştırmalar Faz 1-3; Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi; farmakovijilans; ilaç kullanım çalışmaları; farmakoepidemioloji; farmakoekonomi çalışmaları.

2. Eğitim: Reçete yazma eğitimi; öğrenci formülleri/kodeksi hazırlanması; klinik farmakoloji çekirdek müfredatının uygulanması; klinik farmakoloji ekip liderliği; öğrenme teknikleri. e-öğrenme; değerlendirme teknikleri.

3. Hasta Bakımı :

a) Temel klinik farmakoloji hizmetleri: İlaç ve tedavi komisyonlarına (İTK) katılım; eski ve yeni tedavilere ait kritik ilaç değerlendirmesi; ilaç kullanım çalışmaları ve farmakoepidemiyolojik hizmetler; ilaç bilgi servisleri; farmakovijilans hizmetleri; sürekli tıp eğitimi; terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ) ve farmakogenetik hizmetler, ilaç suistimalinin tanısı ve önlenmesinde, diğer toksikolojik hizmetlerde ilaç konsantrasyonlarının ölçümü.

b) Direkt hasta hizmetleri

c) Elektronik farmakolojik (e-farmakolojik) hizmetler.

4. İlaç endüstrisi:

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 1 ve Faz 2 çalışmaların raporlanmasında rol almıştır. İlaç etkileşimleri, hastalık durumlarının etkileri, erken ve geç geliştirmede ve yaşlı ya da çocuklar gibi özel hasta gruplarında kullanılan doz formlarının biyoyararlanım ve/veya biyoeşdeğerliği 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. Tıp, farmakoloji/klinik farmakolojide geniş bir altyapısı olan klinik farmakologlar, özel ilgi alanlarını fonksiyonel ve terapötik alan grupları ile entegre edebilirler. Bazı örnekleri şunlardır: Preklinik geliştirme; farmakogenetik; farmakoepidemioloji; farmakovijilans (yarar/zarar yönetimi); farmakoekonomi; geç klinik geliştirme – Faz 3 doğrulayıcı çalışmalar.

Diğer etkinlikler: Endüstride klinik farmakologlar az ya da çok bir dizi diğer aktivitelerde rol alacaktır; bunların bazıları şunlardır: Düzenleyici; dış kaynak kullanımı; danışman; fikri mülkiyet yönetimi; durum tespiti etkinlikleri ; yönetsel ve finansal aktiviteler.

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.

5. Hükümetler:

Etik komiteler ve düzenleme kurullarında klinik farmakologlar yer alırlar. Klinik farmakolog, hükümet düzeyinde çalıştığında, yalnızca güvenli ve etkili ilaçların kullanımına onay verilmesinin garanti altına alınmasına yardım ederek, maliyet – etkili reçetelendirmeyi kolaylaştırarak ve Akılcı İlaç Kullanımı (AİK)’ını iyileştirerek halka en iyi hizmeti sunabilen uzmandır.

KLİNİK FARMAKOLOJİNİN ÜLKEMİZDEKİ TARİHÇESİ:

Klinik farmakolojinin ve ilgili düzenlemelerin Türkiye’de geliştirilmesini gerektiren ve hızlandıran olaylar şu şekilde özetlenebilir:

1. İkinci Dünya Savaşı sonrası Batılı ülkelerde ilaç firmaları ve akademi tarafından yeni ilaç geliştirme hamlelerinin artması buna paralel olarak bilimsel ve teknolojik kavramların uygulamaya yoğun şekilde girmesi.
2. Türkiye’de ilaç geliştirme amacıyla insanların kötüye kullanıldıklarına dair örneklerin ortaya çıkması ve bu konuda Sağlık Bakanlığının yasal düzenlemelerinin bulunmaması (T.İtil ve Z.Özel olayları gibi).
3. Uluslararası Uyumlandırma Konferansı (UUK, *International Conference on Harmonization*, ICH) eylemi, İyi Klinik Uygulamalar (İKU, *Good Clinical Practice*, GCP) ve diğer düzenlemeler (bkz. <http://www.ifpma.org>).
4. Türkiye’nin Avrupa Birliği (AB)’ye uyum çalışmaları.
5. Sağlık Bakanlığı’nın ilaç ürünlerinin ruhsatlandırılmasında biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarını zorunlu kılması.

Türkiye’nin İkinci Dünya Savaşı sonrası ABD ve İngiltere’deki “ilaç devrimi” olarak adlandırılan gelişmeden uzak kalması klinik farmakolojinin ülkemizde ilerlemesini aksatıcı bir etkidir. Ülkemizde 1980 yılının ikinci yarısında klinik ilaç araştırmaları ile ilgili etik tartışmalar başlamıştır. Etik kurullar 1986 da Hacettepe ve GATA bünyesinde ancak kurulabilmiştir. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün girişimiyle “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” 1993 yılında yayınlanarak insan öznelerinin dahil olduğu klinik ilaç araştırmalara izin verilmiştir. Son yıllarda ise AB’ye uyum çerçevesinde çalışmalar ivme kazanmıştır.

SAĞLIK BAKANLIĞININ ÇALIŞMALARI:

Sağlık Bakanlığı aşağıdaki Yönetmelik ve Kılavuzlar'ı yayınlamak suretiyle klinik farmakoloji çalışmalarının yasal zeminini oluşturmuştur:

- 1) İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (1993),
- 2) Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik (1994),
- 3) İyi Klinik Uygulamaları (İKU) Kılavuzu (1995) (2008 yılı sonunda Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik yayımlandıktan sonra, Ocak 2009'da yeni İKU Kılavuzu yürürlüğe girmiştir),
- 4) Eskiden beri kullanılan ve yeni çıkan ilaç ürünlerinin güvenliğinin izlenmesi, kayıt altına alınması ve değerlendirilmesi ve Türkiye Farmakovijilans Merkezi'nin kurulması ile ilgili Farmakovijilans Yönetmeliği ve Kılavuzu (2005),
- 6) Ruhsatlandırma Yönetmeliği ve ortak teknik belge (*Common Technical Documents, CTD*) uygulaması (2005),
- 5) Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (2008) (1993'teki "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" güncellenmiş halidir. Daha sonra Ocak 2010'da Türk Tabipler Birliği'nin başvurusu üzerine Danıştay bu yönetmeliğin bazı maddelerin iptal etmiş ve etik kurul düzeni askıya alınmıştır),
- 6) En son olarak 26 Nisan 2011 tarihinde Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe giren 6225 sayılı "bazı kanun ve kanun hükmünde kararnamelerde değişiklik yapılmasına dair kanun" hükümlerine göre Etik Kurulların Sağlık Bakanlığı tarafından kurulacağı kuralı yürürlüğe girmiştir.

1993'teki birinci düzenleme ile Türkiye'de klinik ilaç araştırmaları yapılan üniversite hastaneleri ile üniversite dışı eğitim ve araştırma merkezlerinde yerel veya bölgesel klinik ilaç araştırması Etik Kurulları ve Sağlık Bakanlığı'nda bir Merkezi Etik Kurul kurulmuş ve sonra bunun yerini Bakanlığın Klinik İlaç Araştırmalar Danışma Kurulu almıştır. 2008'deki son düzenleme ile de Yüksek Sağlık Şurası bünyesinde, Bakanlığın onayı ile İlaç Klinik Araştırmalar Etik Danışma Kurulu ve İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Danışma Kurulu oluşturulmuştur. En son olarak 26 Nisan 2011 tarihindeki düzenleme ile de Türkiye'de insanlar üzerindeki ilaç araştırmalarını düzenleyen ve uluslararası normlarla birçok yönden uyumlu bir etik ve yasal altyapı bakanlıkça kurulmuştur.

Ülkemizde klinik araştırmaların insan denekler üzerinde yapılabilmesi için araştırmaya katılan gönüllülerin oluru ve Sağlık Bakanlığı'nın izni gerekir. Fakat Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve AB'deki uygulamalara ve onun etik temelini oluşturan Helsinki Bildirgesi'ne göre kişinin klinik araştırmalara kendi rızası ile gönüllük esasına göre katılması ve bunu kanıtlayan belgenin (aydınlatılmış onam) imzalanması yeterlidir.

TÜRKİYE'DE KLİNİK FARMAKOLOJİNİN AKADEMİK BİR DİSİPLİN VE UZMANLIK DALI OLARAK GELİŞMESİ İÇİN NELER YAPILMALIDIR?

Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu, (TFD-KFÇG) 20 Aralık 2010 günü, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde düzenlediği "Türkiye'de Klinik Farmakolojinin Yeri ve Geleceği" konulu çalışma toplantısı ile konunun tarafları olan farmakologlar, Sağlık otoritesi (Sağlık Bakanlığı) temsilci ve ilaç endüstrisi temsilcilerini bir araya getirmiş ve konu

tüm boyutlarıyla masaya yatırılmıştır. Toplantıda özetle aşağıdaki konuların üzerinde durulmuştur: Öncelikle mezuniyet öncesi tıp eğitiminde klinik farmakolojiye daha fazla yer verilmelidir. Bu konudaki tüm otoriteler mezuniyet öncesi tıp fakültesi müfredatında “AİK Eğitime” yer verilmesinin zorunlu olmasında hem fikirdirler.

AİK, hastaya doğru tanının konması, sorunun dikkatlice tanımlanması tedavi amaçlarının belirlenmesi, değişik seçeneklerin içinden etkinliği kanıtlanmış tedavinin seçilmesi, uygun bir reçete yazılması, hastaya açık bilgiler ve talimatlar vererek tedaviye başlanması, tedavinin sonuçlarının izlenmesi ve değerlendirilmesini kapsayan sistematik bir yaklaşım biçimidir.

Mezuniyet sonrası eğitim bağlamında ise ülkemizde klinik farmakoloji uzmanlık/doktora programı bulunmamaktadır. Bu yüzden bu konuda şuan için yapabileceğimiz en iyi şey Türk Farmakoloji Derneği ve ona bağlı olarak faaliyet gösteren Klinik Farmakoloji Çalışma Grubunun, hekim farmakologlar arasından klinik farmakolojiye ilgi duyanların bu yönde eğitimine katkıda bulunması için kısa kurslar, toplantılar, yaz okulları düzenlemelidir. Ayrıca yurt dışı doktora programları için burslar sağlanmalıdır. Klinik farmakoloji'nin bilim dalı haline dönüştürülmesi gereklidir.

MEZUNİYET SONRASI KLİNİK FARMAKOLOJİ EĞİTİMİNE DÜNYA'DAN ÖRNEKLER

DANİMARKA: Danimarka'da klinik farmakoloji, tıp eğitiminden sonra yapılan ayrı bir uzmanlık alanıdır ve uzmanlık eğitim süresi 5 yıldır. Bu süre zarfında her biri 30 gün süre en az 9 farklı uzmanlık kursu verilmektedir.

ABD: Burada klinik farmakoloji eğitiminde tercih edilen model doktora sonrasında yürütülen “fellowship” eğitimidir. Adaylar farmakoloji ya da eczacılık dallarından birinde aldıkları doktora derecesinden sonra ya da klinik dallarda tamamladıkları uzmanlık sonrasında üniversitelerin klinik farmakoloji programlarına başvururlar ve 2-3 yıl süren eğitimi başarıyla tamamlayan adaylar sertifika almaya hak kazanırlar. Ayrıca ABD'de katılımı teşvik etmek amacıyla Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (*Food and Drug Administration, FDA*) tarafından düzenlenen eğitim toplantıları yapılmaktadır.

KLİNİK FARMAKOLOJİ GELİŞİMİNİN GELECEKTEKİ ÜLKEMİZE GETİRİLERİ

Yeni bir ilacın prelinik- faz çalışmaları ve ruhsatlandırma aşamalarında toplam maliyeti 1059 milyon Euro'dur. Yeni ilaç keşfi, dünyada çok az sayıda ülke tarafından yapılıyor. Bu ülkelerdeki Araştırma-Geliştirme (Ar-Ge) giderlerinin büyük bir kısmı da kamu fonlarınca karşılanmaktadır. Bu anlamda Türk ilaç endüstrisinin gerçek anlamda inovatör olması ve referans ilaç üretmesi mümkün görünmüyor. Yeni bir ilacın, Faz 1 çalışmaları genellikle endüstride ya da klinik araştırmalar biriminde çalışan klinik farmakologlar tarafından gerçekleştirilir. Klinik farmakologların aldıkları eğitim, onlara Faz 2 çalışmalarını da yürütebilme yeteneği kazandırır. Şu anda ilaç endüstrisinde bu alandaki ekonomik pastadan çok küçük bir dilim alabilen ülkemizde payımız klinik ve temel ilaç araştırmalarının yapılabilmesi için gerekli altyapı, AR-GE'ye önem verilmesiyle, hükümetin bilim ve teknoloji alanındaki desteği ve eğitim alt yapısının iyi olmasıyla artırılabilir.

SONUÇ

Ülkemizde klinik farmakolojinin gelişmesi konusunda karamsar olmamalıyız. Bu dalda eğitilmiş kalifiye klinik farmakologlara ve rol aldığı hizmet sektörlerine toplumun ihtiyacı vardır. AB'ye uyum çerçevesinde devletin ve özel sektörün hizmetlerinin kalitesini çağdaş

düzeeye yükseltmeleri gerektiğinden bu konuda ilgili sektörlerin farkındalığı artacak ve zaman içinde klinik farmakolojinin gelişmesi konusundaki ihmalin boyutu kendini açıkça gösterecektir. Bu bağlamda klinik ilaç araştırmalarını düzenleyen mevzuatın yönetmelik aşamasından yasa aşamasına yükseltilmesi önemli bir gelişmedir.

KAYNAKLAR:

- Kayaalp, S.O.: Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, 4.Baskı. Pelikan Kitabevi, Ankara, 2008 (D.Aydınkarahalil, İ. Kanlık, M.Melli ve Ş. Oktay'ın katkılarıyla).
- TFD-KFÇG e-bülteni, Mayıs,Haziran, Temmuz, Ağustos, Eylül, Ekim, Kasım,Aralık 2010.
- TFD-KFÇG “Türkiye’de Klinik Farmakolojinin Yeri ve Geleceği” Çalışma Toplantısı sunumları , 20 Aralık 2010, Ankara.
- Uluslararası Temel ve Klinik Farmakoloji Birliği’ne (International Union of Basic and Clinical Pharmacology - IUPHAR) Göre Dikkate Alınması Gereken Noktalar Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 107, 531–559 (Çevirenler: Prof. Ayşe Gelal ve Prof. Dr. Ahmet Akıcı)
- EFPIA : Avrupa İlaç Endüstrileri ve Birlikleri Federasyonu web sitesi
- İlaç Endüstrisi İş Verenler Sendikası web sitesi
- Farmakovijilans Derneği web sitesi www.farmakojilansderneği.org
- Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi web sitesi <http://pharmacy.marmara.edu.tr/>