

KLİNİK FARMAKOLOJİNİN İLAÇ BİLGİLENDİRME HİZMETİNDEKİ YERİ

Prof. Dr. Zafer Gören

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa İstanbul
e-posta: zgoren@gmail.com

Dünya Sağlık Örgütü, kimyasal yapısı ve/veya bileşenleri bilinen ve “ilaç” olarak bilinen maddeyi, kişilerin hastalıklarının tanısını koymak, tedavi etmek veya hastalıklardan korumak amacıyla fizyolojik sistemleri insanın yararına değiştirerek, hangi dozda ve ne kadar sürede verilmesi gerektiği öngörülen maddeler olarak tanımlar. İlaçların etkilerinin ve istenmeyen etkilerinin de bilinmesi bu ilaç tanımının içine girmektedir. Tanım böyle olsa da klinik pratikte ilaç kullanımını her zaman bu kadar net ve kolay olamamaktadır.

Farmakoloji bilimi ile uğraşan kişiler, yeni ilaç geliştirme konusunda deneysel alanda hizmet verdiği gibi, bu “yeni araştırma ilaçlarının” klinik denemelerinde klinik farmakoloji çalışmalarında da görev almaktadır. Bu bahsettiğimiz ikinci görev, farmakologların pek sık yaptıkları bir hizmet değildir. Günlük tıp pratiğinde ilaçların tanı, tedavi ve profilaksi amaçlı kullanılması sırasında, farmakolojinin farmakologlar tarafından daha etkin kullanımının söz konusu olması gereklidir. Böylece klinik farmakolojinin “farmakoterapötik” isimli alt dalı, daha efektif bir şekilde kullanılmış olacaktır. Bildiğimiz gibi, “ilaçların akılcı kullanımı”, hastalığı tedavi etmek değil de, hastaya en uygun, en etkili ve en az zararı verecek tedavi alternatiflerinden en ucuzunu vermek amacıyla, Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmesi öngörülen bir programdır. Yapılması gereken şeylerin başında klinik ortamlarda ilaçların akılcı kullanımlarını sağlamaya hizmet etmek gelmektedir. Bundan dolayı farmakoterapötik bilimini “Klinik Farmakoloji” içinde canlandırmamız gereklidir.

Farmakoterapi sırasında sık karşılaşılan sorunların başında “polifarmasi” (birden fazla ilaçla tedavi) gelmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde kalan hastalar, geriatric hasta popülasyonu veya birden fazla tanısı olan hasta grupları gibi özel hasta gruplarında polifarmasi oldukça sık görülmekte ve polifarmasinin doğurabileceği ilaç etkileşimleri etkisiz tedavi, istenmeyen etkilerde artış ve/veya ilaç etkisinin abartılı bir şekilde gözlenmesi gibi çeşitli zorluklarla karşılaşmamıza neden olur. İlaç-ilaç etkileşimleri, bir ilacın kullanılması

sırasında farmakolojik etkisinin önceden veya beraberinde diğer ilacın kullanılması ile değişmesi olarak tanımlanır. İlaç-ilaç etkileşimleri sırasında etkisinde değişiklik olan ilaca “hedef ilaç” (object drug), etkileşime neden olan ikinci ilaca da “etkiyen ilaç” denilir. İlaç-ilaç etkileşimleri, ilacın farmakolojik etkilerinde sinerjizma veya potansiyalizasyon şeklinde olabilir. Bu etki önceden bilirse bazen istenilir bir durum olarak hastanın yararına kullanılır, böylece ilaçlar daha düşük dozda kullanılmış olur. Bazen de iki ilacın bir arada kullanılması, antagonizmaya neden olur ve hedef ilacın etkisini düşürür. İlaç etkileşimlerinin nedenleri ve önemi çok yönlü ve bir o kadar da karmaşıktır: ilacın dozuna, serum düzeyine, uygulama yoluna, ilaç metabolizmasına, tedavinin süresine, hastanın yaşına, cinsiyetine, ağırlığına, hastalık durumuna, genetik yatkınlığına ve pek çok çevresel faktöre bağlıdır. İlaç etkileşimlerinin doğası farmakodinamik ve farmakokinetik olabilir. Farmakokinetik etkileşimler hedef ilacın emilmesi, dağılması, metabolizması ve atılımı ile karakterizedir. Farmakodinamik etkileşimler ise ilaçların farmakolojik etkileri ile ilgilidir. Bu etkileşimler, sinerjizma, antagonizma, hücre düzeyinde transport mekanizmalarında bozulma, organ sistemleri ve reseptör düzeyinde görülür.

“The Boston Collaborative Drug Surveillance Program” isimli programın 9900 hastada yaptığı bir araştırmada, 83200 ilaç kullanımı ve bu ilaç kullanımı içinde 3600 advers ilaç etkisi saptanmıştır. Bu advers ilaç etkilerinin 234’ü (%6,5) ise ilaç-ilaç etkileşimidir. Yine cerrahi tedavi uygulanan 1800 hastanın medikal kayıtlarında % 17 gibi yüksek bir oranda en az bir ilaçla ilgili etkileşim saptanmıştır. Evde tedavi gören hastaların %19’unda da ciddi ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Yine hastanede yatan hastalarda ise %22 gibi yüksek bir oran bildirilmiştir. İlaç etkileşimleri açısından en yüksek oran polikliniklerde %23 olarak bildirilmiştir ki bu yüksek oran farmakologların klinik ortamda olaya el atmasının önemini vurgulamaktadır.

İlaç etkileşimlerini öngörmek ve olmadan önce engellemek artık günümüzde çok önemli bir konu olmakta ve klinisyenler tarafından tartışılmaktadır. Şüphe yok ki tedavide kullanılan bu kadar çok ilaç varken hekimlerin ilaç-ilaç etkileşimlerini ezbere bilmelerini beklemek haksızlık olur. Hekimler sadece en çok reçete ettikleri ilaçların ve bu ilaçlarla beraber kullanılması muhtemel olan ilaç etkileşimlerini hatırlayabilmektedirler. En rasyonel yaklaşımın ise hasta-merkezli tedavinin planlanması ve hasta için zararın en düşük olduğu tedavinin belirlenmesi olduğu ortaya çıkmaktadır. Bunu gerçekleştirmek üzere hekimlerin konsülte edebileceği uzmanların bulunması, bu kişilerin de farklı kaynakları kullanarak hekime hastanın tedavisini planlamada yardımcı olması kaçınılmaz olmaktadır. Bundan

dolayı farmakologlar hastanelerde kendilerine bir yer edinmelidir. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı olarak bizler, 2011'den beri “Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi”nde verdiğimiz konsültasyon hizmetleri için aldığımız olumlu geribildirimler, bizi çok memnun etmekte ve mesleğimize duyduğumuz hazzı da bir o kadar artırmaktadır.

Gebelik gibi özel hasta gruplarında ilaç kullanılmasının güvenilirlik açısından sonuçlarının da getirdiği sorumluluk hekimlerin yüklerini daha da artırmaktadır. Klinisyen hekimlerin ilaçlarla ilgili dikkat etmeleri gereken başka kritik olgulardan birisi de anne ve fetusun, hatta gebelikten önce anne veya babanın ilaca maruz kalmasıdır. İlaçların pazarlanma aşamasında fetal etkilerini araştırmaya yönelik çalışmalar ve veriler, maalesef ya bulunmamakta veya yetersiz olmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarının önemi yadsınamaz, çünkü hayvanlarda teratojenik olan ilaçlar, insanlarda da teratojenik etkiler oluşturabilir. Fakat bazı durumlarda da, hayvanlarda teratojen olmayan ilaçlar yüksek dozlarda insanlarda teratojen olabilir. Bu yüzden hayvan verilerinin insanlara ekstrapolasyonu zorluklar içerir. İnsanlardaki malformasyon riski yaklaşık olarak %3'tür. Bu malformasyonların nedeni genellikle genetik veya kromozomal hastalıklardan dolayı ortaya çıkar. Tek bir çalışmanın verilerine güvenmek de bir o kadar zordur. Çünkü bu çalışmalarda örneklem sayısı genellikle çok az olmakta, üreticilerin verileri saklaması veya bildirmemesi de bir başka zorluk olmaktadır. Bundan dolayı, literatürde nadir olarak bulunan olgu raporları çok değerli olmaktadır. Uzak gelecekte fetal farmakokinetik modellerinin gelişmesi, deney hayvanlarında yapılan deneysel teratojenite modellerinin validasyonunun yapılması, gebelerde ilaç kullanımının anne veya fetusa olan etkilerine daha fazla ışık tutsa da farmakologlar bu konuda kendilerini yetiştirmeli, bilgi ve birikimlerini diğer hekimlerle paylaşmalıdır. Ayrıca ilaca maruz kalan gebe bir kadının evhamlarını bir tarafa bırakarak, gebeliğini rahat geçirmesi en doğal hakkıdır ve böylece farmakolog hekimlere de bu konuda iş düşmektedir. Laktasyon sırasında ilaç kullanımı da sık sık karşılaştığımız bir danışma konusudur. Laktasyon sırasında ilaç kullanımının değerlendirilmesi de yine ilacın farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin yorumlanması prensibine dayanır.

Farmakologlara ilaç bilgilendirme hizmeti açısından çok görev düşse de bu hizmetin verilmesi sırasında bazı önemli sorunlar ve aksaklıklar karşımıza çıkmaktadır. Bu aksaklıkların birincisi ve en önemlisi;

Mevcut “Sağlık Uygulama Tebliği” (SUT), tıbbi farmakoloji konsültasyon hizmetine, sadece hizmetin verildiği o hastane içinde izin vermekte, dışarıdan gelen hastaların (örneğin tıbbi

farmakoloji uzmanının bulunmadığı hastanelerden gelen hastalar) bu hizmeti alabilmeleri için ancak başka bir poliklinik üzerinden konsültasyon isteği ile gelmek zorunda kalmalarına neden olmaktadır. Bu konunun daha net anlaşılması için, bir örnek vermek gerekirse, gebeliği sırasında ilaç kullanan bir hastayı, doktoru doğrudan bize yollayamamakta, öncelikle bizim bulunduğumuz hastanedeki gebe polikliniği veya aile hekimliği polikliniğine başvurmak zorunda kalmakta, oradan da uygun görülürse (ki genellikle görülmektedir) bize konsültasyona gelmektedir. Bu da aynı hastanın gerçekte alması gereken hizmeti öncelikli olarak almasını sağlamamakta, aynı hizmeti “**iki kere satın almasına**” neden olmaktadır. Öncelikle bu hizmetin SUT ile bağlantısının mantıklı kurulması gereklidir. Bunun ilişkili otoritelere iyi anlatılması gereklidir.

İkinci olarak, Tıpta Uzmanlık Kurulu, her nedense “Tıbbi Farmakoloji” uzmanlık dalını, bir uzmanlık eğitimi olarak görmemekte ve bu da farmakologların hasta bakımı, tedavi hizmetleri içinde olmalarına engel teşkil etmektedir. Bu uygulama eğer böyle devam edecekse, doktora eğitimlerinin de uygun şekilde düzenlenmesi gerekecektir.

Üçüncü olarak, bu hizmetin varlığı, pek çok klinisyen tarafından bilinmemektedir. Bunun da tek yolu bu hizmeti olabildiğince yaygınlaştırmamız olmalıdır. Sözgelimi, bir hastanede eğer pediatrik onkolog yoksa, bu konuda danışmak isteyen bir hekim tabii ki bir pediatriste danışacaktır. Dördüncü olarak, ilaç bilgilendirme hizmetinin geliştirilmesi gerekmekte, bu konuda da Türk Farmakoloji Derneği'nin “Klinik Farmakoloji ve Klinik Toksikoloji Çalışma Grupları”na çok iş düşmektedir.

Son olarak bu konuda hizmet veren arkadaşlarımızla bir uyum dahilinde olmamız ve aynı dili konuşmamız gerektiğini söylemek isterim. Böylece sorunlarımızı farklı platformlarda daha kolay ortaya koyabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Adverse drug interactions. JAMA. 1972; 220:1238-1239.
2. Durrence CW, DiPiro JT, May JR, et al. Potential drug interactions in surgical patients. Am J Hosp Pharm. 1985; 42:1553-1555.
3. Blaschke TF, Cohen SN, Tatro DS. Drug-drug interactions and aging. In: Jarvik LF, Greenblatt DJ, Harman D (eds): Clinical Pharmacology in the Aged Patient. New York, Raven, 1981.

4. Borda IT, Slone D, Hick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. JAMA. 1968; 205:645-647.
5. Stanaszek WF, Franklin CE. Survey of potential drug interaction incidence in an outpatient clinic population. Hosp Pharm. 1978; 13:255-263.
6. E. Jacqz_Aigran, Gideon Koren. Effects of drugs on the fetus. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2005; 10: 139-147.
7. Andrew Chetley. Problem Drugs. Health Action International, ZED Books, London-New Jersey, 1996 Australian Edition.
8. Urs.A.Meyer, Pharmacogenetics and adverse drug reactions, Lancet 2000: 356: 1667-71.
9. M. Ingelman, Sundberg, Pharmacogenetics of cytochrome P450 and applications in drug therapy the past, present and future, TRENDS in pharmacological Sciences, 2004;.25(4).