



Arşiv Kaynak Tarama Dergisi

Archives Medical Review Journal

Akılcı İlaç Kullanımı: Genel Prensipler

Rational use of Drugs: General Principles

Yusuf Ergün¹, Duygun Altıntaş Aykan²

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Farmakoloji Birimi, Kahramanmaraş, Turkey

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Turkey

ABSTRACT

Rational use of drugs (RUD) is a very important issue that constitutes the basis of the principles of drug therapy. Despite the problems deriving from drug companies, health professionals and compliance, considering the principles of RUD in the light of evidence-based data in the clinic practice is essential for an effective and safe treatment. Therefore, this topic must be included in both under-graduate and post-graduate educations to enable these principles to be performed.

Keywords: Rational use of drugs; personel drug

ÖZET

Akılcı ilaç kullanımı (AİK) ilaçlarla tedavi prensiplerinin temelini oluşturan çok önemli bir konudur. Üretici firmalardan, sağlık meslek mensuplarından ve uyunçtan kaynaklı birçok soruna rağmen, AİK ilkelerinin kanıta dayalı bilgiler ışığında klinik pratikte dikkate alınması etkili ve güvenli bir tedavi için elzemdir. Bu nedenle bu ilkelerin uygulanabilmesi için hem mezuniyet öncesi hem de mezuniyet sonrası tıp eğitiminde bu konuya yer verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı; kişisel ilaç

Giriş

İlaçların biyolojik sistemlerle etkileşimini inceleyen bir disiplin olan farmakolojinin temel amaçları hastalıkların tedavisi için yeni kimyasal maddeler bulmak, bunları ilaç olarak geliştirmek ve yerleşmiş ilaçların tedavi prensiplerini belirlemektir¹. Farmakolojinin alt dallarından olan ve kısaca “ilaçların insanlarda çalışması” anlamına gelen klinik farmakolojinin en önemli uğraşı alanlarından biri de ilaçların tedavi prensiplerini incelemektir². Akılcı ilaç kullanımı (AİK) da bu konunun ana omurgasını oluşturmaktadır. Özellikle 1950 ve 1960 yıllarından sonra hızla artan ilaç keşifleri hastalıkların tedavisinde ilaç tedavisinin payında anlamlı bir artışa yol açmıştır. Bu gelişmeye paralel olarak AİK kavramı önem kazanmaya başlamış ve günümüz tıp dünyasında vazgeçilmez bir hale geldiğinden gerek mezuniyet öncesi ve gerekse de mezuniyet sonrası eğitimlerin temel bir ögesi haline gelmiştir. Dolayısıyla Dünya’da klinik farmakologlar veya Türkiye’deki karşılığı ile tıbbi farmakoloji uzmanları AİK konusu ile de yakından ilgilenmek zorunda kalmışlardır. Bu mini-derlemede AİK’nin tanımından, önündeki sorunlardan ve genel prensiplerinden kısaca bahsedilerek başta hekimler olmak üzere sağlık profesyonellerinin konu hakkında sağlıklı bir fikir elde etmeleri hedeflenmektedir.

Tanım

1985 yılında Nairobi’de yapılan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) toplantısı AİK çalışmaları için başlangıç sayılmaktadır. AİK, DSÖ tarafından “hastaların ilaçları klinik ihtiyaçlarına uygun şekilde ve bireysel gereksinimlerine uyan dozda, yeterli sürede ve hastaya ve topluma en düşük maliyette olacak şekilde almaları” olarak tanımlanmıştır³.



Akılcı İlaç Kullanımı Önündeki Sorunlar

DSÖ'nün tahminlerine göre, ilaçların %50'sinden fazlası uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, hazırlanıp verilmekte veya satılmakta ve tüm hastaların yarısı da ilaçlarını doğru şekilde kullanamamaktadır⁴. Tüm dünyada yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanımı çeşitli boyutlarda sorunlara neden olmaktadır (Tablo 1)^{4,5}

Tablo 1. Akılcı olmayan ilaç kullanımına bağlı sorunlar

- Morbidite ve mortalite oranlarında artış
- Hastaların tedaviye cevaplarında azalma
- Advers ilaç reaksiyonu riskinde artış
- Antimikrobiyal ilaçların aşırı kullanımına bağlı direnç gelişimi
- Non-steril enjeksiyonlarla hepatit, AIDS/HIV ve diğer kan kaynaklı hastalıkların bulaşması
- Kaynakların yanlış tüketilmesiyle temel ilaçlara ulaşılabilirliğin azalması
- Tedavinin ekonomik ve sosyal maliyetinin artması
- Hastaların tedaviye uyuncunun/uyumunun azalması
- İlaç etkileşimlerinin artması

1.1. Üretici Firmalardan Kaynaklanan Sorunlar

Üretici firmalardan kaynaklanan sorunlardan ilki ilacın üretim aşaması ile ilgili olup fabrikalarda İyi İmalat Uygulamaları (İMU) (GMP: Good Manufacturing Practice) kılavuzuna uyulmadan üretilen kalitesiz ilaçların AİK'yi aksatmasıdır. Bu kılavuza göre üretim yeri izin belgesinin sahibi, farmasötik ürünleri, amaçlanan kullanımlarına ve ruhsatname gerekliliklerine uygun olarak, güvenilirlik, kalite ve etkinlikteki bir yetersizlik nedeniyle hastayı riske atmayacak şekilde üretmek zorundadır⁶. Devletin üretici firmaların İMU'ya uyup uymadığını denetlemek ve üretilen ilaçların optimal olduğunu garanti altına almak gibi bir sorumluluğu vardır. Bu süreçte oluşabilecek bir aksama hekim doğru ilacı seçse bile, ilaç etkisiz ve/ya da güvensiz olacağından, AİK'yi sabote edecektir.

Üretici firmalarla ilgili ikinci sorun, ilacın ticari bir ürün olarak görülmesi ve buna bağlı olarak ilaç firmalarının, saldırgan ve etik dışı pazarlama stratejileridir. Bu itibarla bilimsel olmayan, yanlış ve yanlış ilaç tanıtımları ve hekimlere reçete edilen ilaç karşılığında sunulan uygunsuz promosyonlar hekimlerin akılcı olmayan ilaç kullanımına (AOİK) neden olabilmektedir⁴. İlaç tanıtımında yapılabilecek bu etik dışı uygulamaları azaltmak amacıyla 2015 yılında "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik" yayınlanmıştır⁷. Bu yönetmelikle ürünlerin tanıtım faaliyetlerinin kapsamı ve esasları, ürün tanıtım temsilcileri ve ruhsat/izin sahiplerinin sorumluluğu gibi konular düzenlenmiştir⁷. Her ne kadar bu yönetmelik tanıtım faaliyetleri ile ilgili bazı sakıncaları önleyebilirse de, hekimlerin kanıta-dayalı tıp bilgilerini kullanarak ilaç firmalarından etkilenmeden AİK ilkeleri çerçevesinde tedaviyi planlamaları gerekir. İlaç bilgi servisleri ve ilaç bültenleri hekimlere bu konuda destek verebilecek oluşumlardır⁴.

1.2. Sağlık Meslek Mensuplarından Kaynaklanan Sorunlar

Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) kanunlarına göre reçete yazma yetkisi hekimler ve dış hekimlerine aittir. Beşeri tıbbi ürünlerin hastaya sunulma şekli ise "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılmasına Dair Yönetmelik" ile tanımlanmıştır⁸. Buna göre reçeteye tabi olan ürünler (sadece reçete ile elde edilebilen beşeri tıbbi ürünler), kısıtlanmış reçeteye tabi ürünler (konunun uzmanı hekimler tarafından yazılan reçeteye tabi olan ve belirli hastalıklarda kullanılan, ciddi advers etkileri olabilecek ürünler), özel reçeteye tabi olan ürünler (özel olarak belirlenen reçeteye yazılan, psikotrop ve narkotik maddeleri içeren ve bağımlılık yapma ihtimali bulunan ürünler) ve reçeteye tabi olmayan ürünler (reçetelendirilmesine gerek olmaksızın doğrudan eczanelerden temin edilebilen beşeri tıbbi ürünler) olmak üzere dört kategoride düzenleme yapılmıştır⁸. Bunlardan sonuncusuna raf/tezgah üstü ilaçlar (OTC: over the counter drugs) adı da verilir. Gelişmiş ülkelerde sadece OTC grubundaki ajanlar hekim reçetesi olmadan eczacılar tarafından hastaya verilebilmektedir. Türkiye'de eczanelerde hastalara ilaç verilirken, kısıtlanmış reçeteye tabi ürünler, özel reçeteye tabi olan ürünler ve antibiyotikler söz konusuysa hekim reçetesinin gözetildiğini, diğer ilaçlarda ise yukarıda belirtilen kurallara uyulmadığını görmekteyiz. AİK'nin önündeki en büyük engellerden biri olan "ilaçlara kontrolsüz

ulaşılabilme” durumunun hem devlet hem de mesleki sorumluluğu yüksek eczacılar tarafından engellenmesi gerekir⁴.

Hekimlerden kaynaklanan sorunların başında ise başta AİK ile ilgili olmak üzere yetersiz tıbbi eğitim, beceri eksikliği ve bağımsız bilgi noksanlığı gelmektedir⁴. Bu sorunu çözmek için olabildiğince teorik ve didaktik derslerin azaltılarak yerine pratik uygulamaların ve AİK prensipleri çerçevesinde yapılan probleme-dayalı derslerin oranını arttırmak gerekir⁴. Hekim adaylarına anamnez ve sistemik fizik muayene ile ön tanı koyabilme, gerekli tetkiklerle tanıyı kesinleştirebilme ve daha sonra AİK prensiplerine paralel olarak tedaviyi planlayabilme yeteneği mutlaka kazandırılmalıdır. Sonuç olarak klinik farmakologlar/tıbbi farmakoloji uzmanları AİK eğitimlerini her düzeyde vermelidirler^{9,10}. Bu bağlamda, reçete yazmak faydaları yanında anlamlı riskleri de olan ve ustalık gerektiren bir görevdir¹¹. Birçok çalışma, ilaç reçeteleme ve uygulama konusunda ciddi sıkıntı yaşayan sağlık profesyonellerinin ilaçlar hakkındaki eğitimlerinin ve farkındalıklarının yetersiz olduğunu göstermiştir¹¹. Tıp fakültelerinden yani mezun olan genç hekimler reçete yazmayı profesyonel hayatlarının en zorlu ve en hazırlıksız oldukları aktivite olarak belirtmektedirler¹¹. Açıkça ki tüm tıp fakültesi mezunları klinik farmakoloji disiplininin zeminini oluşturduğu pratik reçete yazma prensiplerine hâkim olmak zorundadır¹¹. Aksi takdirde uygunsuz reçete yazımı ve reçete yazımında yapılan hatalar hastaların doğru ve tam tedavi almasını engelleyeceği gibi ilaç tüketim maliyetlerini de yükseltecektir. Bu nedenle AİK eğitimi içerisine mutlaka reçete yazma kuralları eklenmeli ve mezuniyet öncesi ve mezuniyet sonrası eğitimlerle doğru reçete yazma alışkanlığı hekimlere kazandırılmalıdır.

Başta hekimler olmak üzere diğer sağlık meslek mensupları ve bazen de hastalardan kaynaklanan uygunsuz ilaç kullanım şekilleri de AOİK’e neden olmaktadır ve bunlardan mümkün olduğunca kaçınmak gerekir (Tablo 2)^{4,12}.

Tablo 2. Uygunsuz ilaç kullanım şekilleri

– Tek bir hastada çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi)
– Uygunsuz antibiyotik tüketimi (uygunsuz dozaj/non-bakteriyel enfeksiyonlarda kullanım)
– Oral kullanımlar daha uygunken enjeksiyonun aşırı kullanılması
– Klinik rehberlere uygun reçete yazımında yetersizlik
– Reçeteye tabi ilaçların reçetelendirilmeden kullanımı
– İlaçların gereksiz ve aşırı kullanımı
– Piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz tercihi
– İlaç kullanımında özensiz davranılması (uygulama yolu, süre, doz, vb.)
– Uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması
– Gereksiz ve uygunsuz vitamin kullanımı
– Bilinçsiz gıda takviyesi ve bitkisel ürünlerin kullanımı
– İlaç-ilaç etkileşimleri ve besin-ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesi

1.3. Uyuncudan Kaynaklanan Sorunlar

Uyuncu (compliance) ya da uyum (adherence) hastanın hekimin önerdiği tedaviyi ve dolayısıyla yazdığı reçeteyi eksiksiz ve hatasız uygulaması olarak tanımlanabilir¹³. Bunda oluşabilecek eksiklikler AİK önündeki en büyük engellerden birini oluşturur. Hekimin uyuncu olumsuz etkileyebilecek faktörleri hatırında tutması ve gerekli önlem ve yaklaşımları sergilemesi tedaviyi olumlu yönde etkileyecektir (Tablo 3)¹³.

Uyuncu olumsuz etkileyen hastayla ilgili faktörlere karşı birçok eylem planlanabilir ama bunların en başta geleni hastaları eğitmek olmalıdır¹³. İdeal olan resmi eğitimler bir kenara bırakılırsa, eczacılar, halk sağlığı programları, basılı eğitim materyalleri ve internet tabanlı bilgi kaynakları hastaların bilinçlendirilmesi için kullanılabilir¹³. Hastaların, istenmeyen etkileri hemen ve şiddetli şekilde ortaya çıkan hastalıklarda tedaviye uyumu bu etkileri uzun dönemde ve/veya hafif şekilde ortaya çıkan hastalıklarda olduğundan daha iyidir. Hipertansiyon ve diyabet gibi zararlı sonuçları uzun vadede ortaya çıkan kronik hastalıkların tedavisinde hasta olayın ciddiyetini kavramakta zorluk çekebilir ve tedaviye gösterdiği uyuncu düşük olabilir. İlacın ne zaman alınacağı veya hangi tedavi seçeneğinin seçileceği gibi hastanın tedaviye karar verme sürecine müdahil olabileceği durumlar değerlendirilmeli ve hastaya mümkün olan azami yetki aktarılmalıdır¹³. Normal

hastalara göre tedavi maliyeti dört kata kadar artabilen sosyokültürel düzeyi düşük yani medikal okuryazarlığın yeterli olmayan hastalar olayın ciddiyetini anlamakta zorlanabileceklerinden, yardım istemekten çekinebileceklerinden ve ilaç kutusu üzerindeki ya da kullanma talimatında yazanları anlayamayacaklarından uyumları dramatik olarak düşebilir¹³. Bu tip hastalara hastalıkları ve tedavileri hakkında anlayabilecekleri bir dilde bilgi verilmeli, soru sormaları teşvik edilmeli ve utanma halleri ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Ayrıca, eğer mümkünse yazılı talimatlar yerine resimli ya da video içerikli materyaller verilebilir¹³. Hastada depresyon ve/ya da anksiyete olması tedaviye kayıtsız kalmasına neden olabilir. Hekim bu konuda uyanık olmalı, gerekirse psikiyatri konsültasyonu istemeli ve eşlik eden bu hastalığın tedavi edilmesini sağlamalıdır. Zihinsel özürli bir hasta söz konusu olduğunda hasta yakınıyla iletişim kurulması gerekir; ancak, yine de hastaya tedaviyi uygulamak tam anlamıyla mümkün olmayabilir. Uç yaşlarda tedaviye direnç gösterilebilir ve uygulamada zorluklarla karşılaşılabilir. Bu durumda hasta yakınlarına sorumluluk yüklenmeli, reçete yazılırken hastanın özel durumu dikkate alınmalı ve ilaçların bu hastalara uyumları ayarlanmalıdır.

Tablo 3. Uyuncu olumsuz etkileyen faktörler

Hasta ile ilgili faktörler
– Hastalığı anlamada eksiklik
– İstenmeyen etkileri hemen ve şiddetli şekilde ortaya çıkan hastalıklar
– İstenmeyen etkileri uzun dönemde ve/veya hafif şekilde ortaya çıkan hastalıklar
– Tedaviye karar verme sürecine müdahil olmama
– Medikal okuryazarlığın yeterli olmaması (düşük kültür düzeyi)
– Hastanın tedavinin etkinliği hakkındaki inançları ve tavrı
– Farmakolojik tedavilerle ilgili önceki deneyimler
– Motivasyon noksanlığı
– Yüksek maliyetli tedavilerle birlikte düşük sosyoekonomik düzey
– Transport yetersizliği
– Tedavi talimatlarının yeterince anlaşılabilmesi
– Eczanede uzun süreli beklemler
– Aile veya sosyal desteğin eksikliği
– Hastanın yaşı-uç yaşlar
– Zayıf ruhsal durum-depresyon/anksiyete
– Zeka geriliği
Hekim ile ilgili faktörler
– Reçete hataları
– Kompleks ilaç rejimleri, polifarmasi, intervali sık protokol
– Gereksiz parenteral uygulama, advers ilaç reaksiyonu
– İletişim hataları-hastalığın ve ilacın yararlı ve zararlı etkilerinin yeterince anlatılamaması
– Hastaya yansıtılan mali yükün yeterince hesaplanamaması
– Hekimler arası iletişim yetersizliği
– Hasta merkezli yaklaşımda yetersizlik
Sağlık sistemi ile ilgili faktörler
– Basamaklı sağlık sistemi
– Yüksek ilaç maliyetleri ve katkı payları
– Sağlık bilgi teknolojilerine erişimde sıkıntı

Hekimle ilgili faktörlere gelince, en başta gelen faktör iyi bir hekim-hasta ilişkisi için şart olan ve bakımda hasta-merkezli yaklaşımı (hastayı karar sürecine dahil eden) odağına alan etkili iletişimidir¹³. Polifarmasi AİRLeri, ilaç etkileşimlerini ve ekonomik yükü arttırdığından ve de ilaçların hasta tarafından alınması güç hale geldiğinden uyuncu olumsuz etkileyen diğer bir faktördür. Hekimin genel kural olarak en gerekli, ikili yararı olan ve sabit-kombinasyonlu ilaçları yazarak sayıyı azaltmaya çalışması uygun olur¹³. Aynı şekilde interval sıklığı da önemli bir faktördür ve ilaçların çok sık aralarla kullanılması hastanın uyumunu aşağıya çekebilir¹³. Olanak varsa aynı ilacın uzun etkili farmasötik şekilleri (modifiye salıveren ya da hız kontrollü) veya aynı

endikasyonda kullanılan yarılanma ömrü daha uzun olan bir ilaç seçilmelidir. Bunlarda ilkinin fiyatının daha fazla olacağı dikkate alınmalı ve tedavi ona göre planlanmalıdır. Uygulama yoluna gelince, ilacın uygulama kolaylığı ve güçlüğü uyunca direkt olarak etki eden faktörlerdir. Parenteral ilaçlar kısa süreli tedavilerde tercih edilmeli, uzun süreli tedavide ağızdan kullanıma geçmelidir. Advers reaksiyonları fazla olan ilaçlar hastalar tarafından kullanılmak istenmezler¹³. Olanaklar içerisinde yan tesiri en az olan ilaçlar seçilmeli, ilacın kullanılma zorunluluğu varsa yan tesiri konusunda hasta uyarılmalı, böylece psikolojik olarak ilaca karşı dayancı artırılmalıdır. İletişim noktasında da hastanın hekimine güven duyması çok önemlidir; bu nedenle hekimin hastasıyla olan iletişimi çok sağlıklı olmalı, ona açık davranmalı, hastalığı ve tedavisi hakkında anlayacağı dilde aydınlatıcı bilgi vermeli, tedaviyi planlarken tereddüt etmemeli veya bunu hastasına hissettirmemelidir. Hekimin hastasına yazdığı ilacın adını, verilmiş amacını, dozlamasını, ne zaman alınacağını, ne kadar süre kullanılacağını ve potansiyel AİRleri, bunların görülme ihtimalini, ek bir tedavi gerekip gerekmediğini, tedavi planında ne yapılacağını anlatması yerinde olur¹³.

Sağlık sistemi içerisinde zaman kısıtlılığını aşmak için takım-oyunu yaklaşımı kullanılabilir; bunun için hekim olmayan personele gerekli eğitim verilmelidir¹³. Bu amaçla “medikal tedavi idare servisleri” kurularak hastaların uyuncu eczacılar tarafından desteklenebilir¹³. Elektronik reçete ve medikal kayıt sistemleri reçetesini almayan dolayısıyla uyuncusuz hastaların saptanmasına ve gerek eczacı gerekse de hekim tarafından müdahale edilmesine yardım edebilir¹³. Basamaklı sağlık sisteminde değişik basamaklarda çalışan hekimlerin belirli bir hasta için yazdıkları ilaçların hatasız bir listesini oluşturan “ilaç tedavisi uyumlaştırması (medication reconciliation)” sistemi ilaç duplikasyonu ve hatalarını en aza indirebilir; bu sayede bir pratisyen hekim uzman hekimden gelen hastasının aldığı ilaçlardan haberdar olduğundan daha rasyonel bir tedavi uygulama şansı elde edebilir¹³.

Akılca İlaç Kullanımı İlkeleri

Her ne kadar ilaç geliştirilmesini kontrol eden düzenlemeler ilaçların etkililik ve güvenilirliğini sağlamayı hedeflemekteyse de, belli bir hasta için bir ilacın etkililiği ve güvenilirliği tam olarak sağlanamaz. Hastalar ilaçlara cevaplarında bireyler arası farklılık gösterdiklerinden tanı ve tedaviye kurulan bir hipotezin test edilmesini amaçlayan bir deney gibi bakmak gerekir. Hipotezin kurulmasının dayanağı da “kanıta dayalı tıp” konseptidir ve ilgili ilaç üzerinde pazarlama öncesi ve pazarlama sonrası yapılan çalışmalar bunun temelini oluşturur. Bu mantıkla AİK tablo 4’de gösterilen basamaklar vasıtasıyla başarılabilecek bir süreçtir¹⁴.

Tablo 4. Akılca ilaç kullanımı prensipleri

– Problemin tanımlanması (hastaya doğru tanı konulması)
– Hipotez kurulması (hastaya uygun tedavinin planlanması)
– Deney (tedaviye başlanması)
– Sonuçların izlenmesi
– Olumsuz sonuçlarda basamakların gözden geçirilmesi

Öncelikle problemin tanımlanması yani hastaya doğru tanı konulması gerekmektedir.

Doğru tanı koymanın ilk şartı tam bir anamnez almak, sistemik fizik muayene yapmak ve bir ön tanıya varmaktır. Daha sonra düşünülen ön tanı veya tanıların çeşitli tetkiklerle teyit edilmesi aşaması gelir.

Ardından hipotez kurulması (hastaya uygun tedavinin planlanması) aşamasına geçilir. Hekimin akılca bir tedavi uygulayabilmesinin koşulu iyi bir temel farmakoloji, klinik farmakoloji ve klinik bilimler bilgisine sahip olmasıdır. Bu altyapı kullanılarak hasta için uygun tedavi hedefleri belirlenir. Bu itibarla “hastalık yoktur hasta vardır” prensibi çerçevesinde ortaya çıkan yeni bir kavram K-ilaç (Kişisel-ilaç) veya K-tedavidir. K-ilaç/K-tedavi ile tedavi olabildiğince kişiselleştirilmelidir. K-ilaç uygulamasının ilk şartı doğru tanı koymaktır; bunu tedavi hedeflerinin belirlenmesi izler. Daha sonra her tedavi hedefi için etkili ilaç gruplarının bir listesi oluşturulur (K-ilaç grupları); bu K-ilaç gruplarının içinden K-ilaç seçilir ve bu seçim yapılırken şu prensipler hesaba katılır: (1) etkililik, (2) güvenilirlik, (3) uygunluk ve (4) maliyet.

Etkililik ilaç seçerken aranan şartların ilki ve olmazsa olmazıdır ve ilacın efikasitesini ifade eder. Yeterli bir etki oluşabilmesi için ilacın yeterli dozda, uygun intervale ve yeterli süre verilmesi gerekir.

K ilacını seçerken güvenilirlikle ilgili dikkate alınması gereken üç temel husus vardır: (i) İlaçların kontrendikasyonları, (ii) advers ilaç reaksiyonları (AİR), (iii) ilaçlar arasındaki etkileşimler. Bunlardan belki de en önemlisi ilaçların kontrendikasyonlarıdır. İlaçları hastalara vermeden önce mutlak surette kontrendikasyon olup olmadığını denetlemek gerekir. Kontrendikasyon varlığında alternatif ilaçlar seçilmelidir.

İkinci olarak AİR de doğru ilacın seçilmesinde hekime yol gösterici olur. Mümkünse AİR'ye en az yol açan ilaçların seçilmesi akıllıca olacaktır. Bu sağlanamıyorsa AİR şiddetinin daha az olduğu ilaçlardan seçim yapmaya çalışmak gerekir. AİRLer hastanın uyuncunu olumsuz yönde etkilediklerinden primer tedavinin yarıda bırakılmasına yol açabilirler. Ek olarak hastalarda yol açtıkları rahatsızlıkların bazılarının tedavi edilmeleri gerekebilir. Bu son durum da tedavinin maliyetini arttırdığı gibi hastanın işgücü kaybının da uzamasına yol açabilir. Ortaya çıkış mekanizmalarına göre değişik adlar alan belli başlı AİR çeşitlerini bilmekte fayda vardır (Tablo 5)¹⁵. Bu sınıflamanın yanında çeşitli AİR tipleri de vardır. Bunlardan tip A (augmented) AİR, ilacın normal terapötik etkisinin artması sonucu ortaya çıkan ve yüksek morbidite düşük mortalite ile seyreden reaksiyonlardır^{16,17}. Bu sınıftaki advers etkiler ilacın bilinen farmakolojik etkisinden kaynaklandığı için öngörülebilir, genellikle doza bağlı olarak ortaya çıkan ve AİR'nin %80'ini oluşturan reaksiyonlardır^{17,18}. Opioidlere bağlı solunum depresyonu, antikoagülanlara bağlı kanama, beta-blokerlere bağlı brAOİKardi, nitratlara bağlı baş ağrısı ve prazosine bağlı postural hiptansiyon buna örnek gösterilebilir¹⁷⁻¹⁹. Tip B (bizarre) AİR, ilacın bilinen farmakolojik etkisinden kaynaklanmadığı için öngörülemeyen, doza bağlı olmayan, duyarlı kişilerde görülebilen, potansiyel olarak daha ciddi, yeni ve düşük morbidite yüksek mortalite ile seyreden idiyosenkratik reaksiyonlardır¹⁶⁻¹⁸. Penisiline bağlı anafilaksi, klozapine bağlı agranülositoz ve antikonvülzanlara bağlı hipersensitivite bu gruba örnek teşkil eder^{18,19}. Tip C (continuing/chronic/chemical) AİR, uzun süre devam eden veya ilaç ya da metabolitinin kimyasal yapısından biyolojik karakteristiğinin tahmin edilebildiği (parasetamole bağlı hepatotoksisite gibi) reaksiyonlardır^{16,19}. Ek olarak bu tip reaksiyonlar, toplumda sık görülen doğal hastalıkların bazı ilaçların uzun süre (aylar ve yıllarca) kullanılması sonucu ilaca maruz kalan popülasyonda sıklığının artması şeklinde ortaya çıkar (örneğin tolbutamide uzun süre maruz kalan diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite artması)¹⁸. Tip D (delayed) AİR, ilacın uzun bir süre kullanılmasından sonra ortaya çıkan reaksiyonlar olup gecikmiş olarak meydana gelmeleri nedeniyle teşhis edilebilmeleri güçtür ve ilacın vücutta birikmesine bağlı olabilir¹⁶⁻¹⁸. Kemoterapötiklere bağlı sekonder tümör oluşumu, gebelikte fenitoin maruziyet sonrası teratojenite ve nöroleptiklerle görülen tardif diskinezi bu kategoridedir^{18,19}. Tip E (end-of-use) AİR, ilaç kullanımının özellikle aniden sonlanması sonucu ilacın çekilmesi ile ilişkilidir¹⁶⁻¹⁸. Benzodiazepinlerle görülen çekilme ve yoksunluk sendromu, fenitoin kesilmesi sonucu görülen konvülsiyonlar ve steroid kesilmesine bağlı adrenokortikal yetmezlik bu tip AİRLere örnektir^{18,19}.

Son olarak güvenilirlik açısından ilaçlar arasındaki etkileşimlere de dikkat etmek gerekir. Bu tip etkileşimler ilaçların tedavi edici etkilerini azaltabilecekleri (bazen arttırabilirler) gibi advers etkilerin şiddetlenmesine yol açabilirler ve çeşitli tipleri mevcuttur (Tablo 6)²⁰.

Uygunluk bağlamında dikkat edilecek iki husus vardır: (i) İlaçların etkisini değiştiren faktörler, (ii) özel gruplar. Birincisi; vücut ağırlığı, absorpsiyon azalması, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, ilacın verilme zamanı, önceden var olan hastalık hali ve özel durumlar, ilaç etkisini tamponlayan olaylar ve tolerans bileşenlerinden oluşur²¹. Özel gruplar ise çocuklar, yaşlılar, hamilelik ve emzirme dönemindeki kadınlar, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar, kronik hastalığı olanlar ve ilaç ve besin alerjisi öyküsü olanlar diye sınıflandırılabilir²². Tüm bu durumlara özel yaklaşımlar çerçevesinde AİK ilkeleri uygulanması durumunda başarılı bir tedavi sağlanabilir.

Tedavinin maliyeti açısından K-ilaç gruplarından en ucuz olanı seçildikten sonra bu gruplardaki ilaçların arasından biyoeşdeğerliliğin de gözetilmesi şartıyla en etkili ve en ucuz K-ilacı seçilmelidir. Diğer taraftan devletin ucuz ilaç politikası bağlamında referans ilaç yerine jenerik ilaç verilebilmesini sağlaması da farmakoekonomiye önemli katkılar sağlamaktadır.

Tedaviye başlanması için seçilen ilaçların reçeteye belli kurallara göre doğru yazılması bu ilaçları sağlayacak eczacıya ve onu kullanacak olan hastaya karşı bir hekim sorumluluğudur. Ayrıca daha önce değinildiği gibi, uyuncu arttırmak için hastaya hastalığı ve tedavisi hakkında bilgi verilmeli ve hasta yakınlarının sorumluluk

alması da gerektiğinde sağlanmalıdır. Hekim-hasta iletişimi doğru kurulmalı ve bunun sonucunda ilaç kullanımı konusunda hataya yer verilmemelidir. Bununla alakalı olarak (i) ilacı doğru uygulama (ilaç uygulama yolları; yutma, tablet kırma, çiğneme, suda eritme, vb.), (ii) aç ya da tok karna uygulama, (iii) kullanım dozu, intervalı ve süresi, (iv) kullanım zamanı (sabah, akşam), (v) ilacı saklama koşulları, gibi konular hastaya net bir şekilde anlatılmalıdır⁵. İlaçlar çocukların göremeyeceği, ulaşamayacağı yerlerde, ışıktan ve nemden korunarak ve ambalajında saklanmalı ve son kullanım tarihi kontrolü yapılmalıdır⁵. Uygun saklama koşullarında saklanmayan veya son kullanım tarihi geçmiş ürünlerde (i) etkinlik azalabilir, (ii) kimyasal yapılarında bozulma olabilir, (iii) zehirlenme meydana gelebilir (iv) yan etki görülme sıklığı veya şiddeti artabilir⁵.

Tablo 5. Advers ilaç reaksiyonu tipleri

Yalın advers reaksiyonlar
– Fonksiyonel (farmakodinamik) reaksiyonlar
– Biyokimyasal reaksiyonlar
– Yapısal reaksiyonlar
Özel İstenmeyen reaksiyonlar
– Mutajenik reaksiyonlar
– Karsinojenik reaksiyonlar
– Teratojenik reaksiyonlar
Alerjik reaksiyonlar
Dayanıksızlık (aşırı duyarlılık) reaksiyonları
İdiyosenkrazi

Tablo 6. İlaç etkileşim tipleri

Farmasötik etkileşme
Farmakodinamik etkileşmeler
• Antagonizma
• Kimyasal antagonizma
• Fizyolojik antagonizma
• Farmakolojik antagonizma
• Sinerjizma
• Sumasyon (Aditif etkileşme)
• Potansiyalizasyon (Supra-aditif etkileşme)
Farmakokinetik etkileşmeler
• Absorbsiyon düzeyindeki etkileşmeler
• Dağılım düzeyindeki etkileşmeler
• Metabolizma düzeyinde etkileşmeler
• Enzim inhibisyonu
• Enzim indüksiyonu
• Enzim aktivasyonu
• İtrah düzeyinde etkileşmeler

Sonuçların izlenmesi noktasında tedavinin sonuçlarının belli aralıklarla izlenmesi, devam edilip edilmeyeceğine veya tedavinin değiştirileceğine karar verilmesi ve sonunda da başarılı olup olunmadığına bakılması gerekir. Verilen tedavinin başarısı klinik uç-noktalar (ateş, nefes darlığı, tansiyon arteriyel, vb.) ve/ya da laboratuvar uç-noktalar (kan şekeri, akciğer grafisi, USG, karaciğer enzimleri, vb.) aracılığıyla değerlendirilir. Planlanan tedavi süresinin sonunda hastalık iyileştirse tedaviye son verilmelidir. Düzelmeye ancak tam iyileşme söz konusu değilse iki yaklaşım sergilenir: i) AİR yoksa tedaviye devam edilir, ii) AİR varsa doz azaltılır ya da ilaç değiştirilir. Olumsuz sonuçlarda basamakların yukarıdan aşağıya gözden geçirilmesi gerekir (Tablo 7).

Tablo 7. Olumsuz sonuçlarda basamakların yukarıdan aşağıya gözden geçirilmesi

• Tanı doğru mu?
• Belirlenen tedavi hedefleri yeterli mi?
• Seçilen K-ilaçları uygun mu?
• Reçete hatası mevcut mu?
• Hasta uyuncunda sorun var mı?
• Tedavinin etkililiği doğru takip edilmiş mi?

Sonuç

DSÖ AİK'yi desteklemek adına on iki temel müdahale önerisinde bulunmuştur (Tablo 8)⁴. Bunlardan ilki ilaç kullanım politikasını koordine etmek için devlet gözetimi, kontrolü ve yönetimi altında multi-disipliner ulusal bir yapı kurulmasıdır. Bu yapı içerisinde sağlık bakanlığı, sağlık uzmanlık alanları, akademi, düzenleme makamı, ilaç endüstrisi, tüketici grupları ve sağlık sisteminde rolü olan özel organizasyonlardan temsilciler bulunmalı ve böylece birçok faktörden etkilenen AİK'nin desteklenmesi için daha geniş bir bakış açısıyla eylemlere geçilmelidir. Paramedikal personelden üçüncü basamaktaki uzman doktora kadar değişik düzeylerdeki ihtiyaca göre hazırlanması gereken klinik rehberler temel ilaç listeleri, probleme-dayalı eğitim ve hizmet-içi eğitim ile birlikte AİK'nin belkemiğini oluşturmaktadır. Diğer taraftan tüketicilerin ilaçların riskleri, ve yararları, ve onları ilaçları ne zaman ve nasıl kullanacakları hakkında yeterince eğitilmedikleri bir sistemde AİK eksik kalacağına topluma yönelik eğitim ve bilinçlendirme faaliyetleri de çok önemlidir. Tablo 8'de gösterilen tüm bileşenlerin dikkate alındığı ve gerekli faaliyetlerin yapıldığı bir sağlık sisteminde AİK'nin yaygınlaşacağı ve gelişeceği açıktır.

Tablo 8. Akılcı ilaç kullanımını desteklemek için on iki temel müdahale

• İlaç kullanım politikasını koordine etmek için devlet gözetimi, kontrolü ve yönetimi altında multi-disipliner ulusal bir yapı
• Klinik rehberler
• Temel ilaç listesi
• İlaç ve tedavi komiteleri
• Mezuniyet öncesi probleme-dayalı eğitim
• Hizmet-içi eğitim
• Danışmanlık, yoklama ve geribildirim
• İlaçlar hakkında bağımsız bilgi kaynakları
• Toplumun ilaçlar hakkında eğitimi
• Etik dışı finansal desteklerden kaçınma
• Uygun ve mecburi düzenlemeler
• İlaç ve personel mevcudiyeti için yeterli devlet bütçesi

Kaynaklar

1. Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012.
2. Atkinson AJ, Huang S-M, Lertora JJJ, Markey SP. Principles of Clinical Pharmacology. 3th ed. UK, Academic Press, Elsevier, 2012.
3. The Rational Use of Drugs. Report of the Conference of Experts. Nairobi, 25-29 November 1985. Erişim tarihi: 26 Şubat 2018. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17054e/s17054e.pdf>
4. Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines. September 2002 Geneva. Erişim tarihi: 26 Şubat 2018. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/policyperspectives/ppm05en.pdf>
5. Akılcı İlaç Kullanımı. Erişim tarihi: 27 Şubat 2018. Available from: <http://www.akilcilac.gov.tr/?p=368>.
6. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu. Erişim tarihi: 5 Mart 2018. Available from: <http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPages/%C4%B0%C4%B0U%20KILAVUZU%20V.2017-01.pdf>
7. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Tanıtım Faaliyetleri Hakkında Yönetmelik. Erişim Tarihi: 26 Şubat 2018. Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/07/20150703-2.htm>
8. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılmasına dair yönetmelik (Resmî gazete: 17.02.2005/25730). Erişim tarihi: 27 Şubat 2018. Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/02/20050217-4.htm>
9. Sjöqvist F. Development of clinical pharmacology as a medical speciality in Europe - the roles of WHO, IUPHAR and EACPT. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014 115:172-8.

10. Routledge PA. Developing and delivering clinical pharmacology in the UK National Health Service. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:884-7.
11. Brøsen K, Andersen SE, Borregaard J, Christensen HR, Christensen PM, Dalhoff KP, et al. Clinical Pharmacology in Denmark in 2016 - 40 Years with the Danish Society of Clinical Pharmacology and 20 Years as a Medical Speciality. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119:523-32.
12. Akılcı İlaç Kullanımı. Erişim tarihi: 13 Mart 2018. Available from: <http://www.akilcilac.gov.tr/?p=368>.
13. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86:304-14.
14. Akıcı A, Oktay Ş, Kayaalp SO. Reçete Yazma Kuralları ve Akılcı İlaç Kullanımı. In *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13üncü ed (Kayaalp SO): 140-154. Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012.
15. Kayaalp SO. İlaçların Toksik Tesirleri ve Toksikolojinin Temel Kavramları. In *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13üncü ed (Kayaalp SO): Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012;114-22.
16. Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22:298-305.
17. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. *Nurs Stand*. 2016;10:53-63.
18. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Erişim tarihi: 27 Şubat 2018. Available from: <http://www.titck.gov.tr/Ilac/Farmakovijilans>
19. Adverse drug reactions. Erişim tarihi: 01 Mart 2018. Available from: <https://www.slideshare.net/DrVijayBhushanam/vj-ad-rs>
20. Onaran O, Dülger G. İlaçlar Arasındaki Etkileşimler. In *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13üncü ed (Kayaalp SO): Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012;104-113.
21. İskit A, Kayaalp SO. İlaçların Etkisini Değiştiren Faktörler. In *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13üncü ed (Kayaalp SO): Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012;90-103.
22. Akılcı İlaç Kullanımı. Erişim tarihi: 27 Şubat 2018. Available from: <http://www.akilcilac.gov.tr/?p=355>.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Yusuf Ergün
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Klinik Farmakoloji Birimi
Kahramanmaraş, Turkey
e-mail: yusufergun@yahoo.com; yusufergun@ksu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 13.03.2018**Kabul tarihi/Accepted:** 15.05.2018