

İYİLEŞTİRİCİ AJANLARIN MODERN TIPTAKİ ROLÜ

B: İLAÇ RİSKLERİ

Jerry Avorn

- Giriş ■ Doktor Reçetelendirmeleri ■ İlaç Hazırlama ve Uygulama ■ Hasta Uyumu
- Beklenmeyen Advers İlaç Reaksiyonları

I. GİRİŞ

Reçeteli ilaçların onca yararına karşın, advers ilaç olaylarının yaygın, pahalı ve önenebilir hastalıkların, sakatlıkların ve hatta ölümlerin nedenleri olduğunu gösteren kanıtlar artmaya devam ediyor. İlaç tedavisinin zararlarının farkına varmak, onu tanımak ve onunla ilişkilendirilen problemlerin nasıl önleneceğini anlamak gerekmektedir. Advers ilaç olaylarının sıklığı ve maliyetiyle ilgili daha da çok veriye ulaşmak mümkün hale gelmektedir. Sağlık sisteminde her harcamanın büyük bir dikkatle incelendiği bir dönemde, bunlar özellikle önemli noktalar. Belki daha da önemlisi, advers ilaç etkileri birçok örnekte önenebilir. Sağlık bütçelerinin mümkün olduğu kadar verimli kullanılabilmesinde ilaç kullanımının neden olduğu hastalıkların önlenmesi ileriki çabalar için en umut verici alanlardan bir tanesidir. Bu karneye bağlanmayı, bakım saklamayı gerektirmez; sadece daha iyi bir hasta bakımı gerektirir. Bunu başarmak için ise, ilaç kullanımına bağlı hastalıkların nedenini anlamak gerekir

İlaç kullanımının neden olduğu çoğu hastalık dört mekanizmadan bir tanesinin sonucunda ortaya çıkmaktadır: (a) belirgin kanıtların varlığına rağmen, doktorların yetersiz reçetelendirme kararları; (b) bir ilacın hazırlanmasında ya da yönetimindeki hatalar; (c) hastanın az, fazla veya yanlış kullanmasıyla ya da terapiyi tamamen kesmesiyle sonuçlanan ye-

tersiz uygulamaları ve (d) pazarlama öncesi klinik denemelerle varlıkları açıkça tahmin edilemeyen ve önceleri beklenmeyen advers ilaç tepkimelerinin belirmesi. Bu nedenlerin her biri için başlangıç, sonuçları ve belki de en önemlisi her birini önlemek için ne yapılabileceği düşünülmeli.

II. DOKTOR REÇELENDEMELERİ

İlaç kullanımına bağlı sakatlıkların yükü değerlendirilmek istenirse, doktorlar tarafından verilen yetersiz ilaç verme kararları hesap vermede büyük olasılıkla en büyük paya sahiptir. Yetersiz ilaç yazmanın nedenleri oldukça iyi anlaşılabilir ve her biri bizi kimi önemli sonuçlara götürmektedir. İlk elde, bu konu hakkında yeterli bilginin olduğu her ülkede, tıp öğrencilerini ilaç kullanımında yetersiz eğitildiğini gösteren bol miktarda kanıt mevcuttur. Geleneksel mazeret ise çalışmalarını süresince kullanılan ilaçların eğitimlerini bitirdikleri zamanda kullanımda olmayacağıdır. Öyleyse, neden onları bu ilaçlar hakkında bilgilendirmek gereksin ki? Bir ölçüde bu doğrudur ama öğrencilere ilaç verme konusunda nasıl düşüneceklerini -riskleri ve faydalarını nasıl dengeleyeceklerini, gittikçe de risk, fayda ve maliyeti nasıl dengeleyeceklerini, ilaç yazma konusunda nasıl bir yaklaşım geliştirileceğini, yeni ilaçlar hakkındaki verilerin nasıl değerlendirileceğini öğretmek hala gerekli. Bunların hepsi tıp eğitimi müfredatına büyük olasılıkla hemen her şeyden çok

ait ve her zaman geçerli derslerdir. Bu bilgiler olmadan genç doktorlar genellikle hastalarının her türlü taleplerine, ya da maliyeti denetleyenlerin ya da bir reprezantın tezlerine/düşüncelerine tabi olurlar ve bu bilgileri kendilerinin değer biçeceği ve makul bir şekilde hareket edecekleri düşüncelere dönüştürmezler.

Doktor reçetelendirmeleriyle ilgili temel problemlerin başka bir nedeni de aşırı bilgi yüklemidir. Bir taraftan bu iyi bir şeydir, ama aynı zamanda bir sorundur. İyi bir şeydir çünkü bu, dünya çapındaki tıbbi merkezlerde, şaşırtacak hızda yeni bilgi üreten, güçlü ve etkili biomedikal araştırma faaliyetlerinin bir sonucudur. Bu yarının yeni tedavilerinin ortaya çıkacağı yerdir. Fakat bu, herhangi bir insan için gündelik hayatta pratik olarak kullanılabileceği ve içselleştirebileceğinden daha çok bilgiye neden olmaktadır. Bu meselenin ayrıca önemli politik yönleri de vardır. Çoğu ülke bir kere uygulamaya başladıktan sonra hekimlerin yeterliliklerini göstermeleri için çok küçük, hatta sıfır gereklilik yüklemektedir. Bu, tıbbın her alanında ama özellikle reçete yazım alanında geçerlidir. Yetersiz ilaç vermeyi azaltacak kapsamlı bir yaklaşımın parçası olarak, hekimlerin yeni bilgilerden ne kadar geri kalıp kalmadığını gözden geçirerek yapılacak çok daha iyi sertifikalandırma işlemlerine gereksinim var.

Uygulayıcı hekimler için ilaçlar hakkında iyi kaynak bulmakta da zorluklar bulunmaktadır. Bu bir günde çok zaman alacaktır -ki sadece çok iyi dergileri okumak için bile yeterli zaman bulmak zordur.

İlaç etkileri üzerine sürekli gelişen klinik ve epidemiyolojik veriyi tarayacak bulgu temelli bilgi kaynaklarına şiddetle ihtiyaç vardır. Bu güncelleme de, baş önceliği maliyetin düşürülmesi olan bir idari ya da başka türlü bir ödeme yapan kişi tarafından veya ana motivasyonu satışların artışı olan bir üretici tarafından değil, bu tür motivasyonları olmayan ve kar

amacı gütmeyen bir yapılanma tarafından sürekli bir şekilde yapılacaktır. Böylece doktorlara yeni bilgilerin sürekli sentezleri sağlanmış olacaktır. İyi danışılmış ama kısa ve öz olan, kullanıcı dostu bir formata sahip bu sentezle doktorlar, yansız ve ürün temelli olmayan bilgi sağladıkları konusunda kendilerini rahat hissedebileceklerdir.

Şu sırada böyle bilginin basitçe edinilmesi çok zordur çünkü çok fazla bilgiye sahibiz. Birçok yönetim, doktorlardan tedaviyle ilgili neleri bilmeleri gerektiği konusundaki beklentilerinde daha çok pasif kalsalar da, ne öngörüldüğüyle bir hayli ilgilenen başka gruplar mevcuttur. Bu ilgi zorunlu olarak hastaların ilgisıyla aynı değildir. Yalnızca masrafları ödeyenlerin reçetelendirmeyi yönlendirmesi durumunda doktorlar, ulaşılabilir ve daha iyi yeni ilaçları kullanamama riskiyle karşı karşıyadırlar. Bunun tersine, imalatçılardan gelen ticari baskılar da masrafları gereksiz arttırabilir. Doğrudan tüketici reklamları doktorun daha önce kullanmadığı bir ürüne dikkati çekebilir ya da daha önce işaret edilmemiş bir problemle uğraşmalarına neden olabilir. Bu aynı zamanda doktoru hastalarla neden reklamını gördükleri ilacın onlara uygun olmadığı hakkında önemsiz uzun tartışmalara girmeye mecbur bırakabilir.

Tedavi edilebilecek hastalıkların eksik tedavisi yetersiz reçetelendirme başlığıyla ilintili bir problemdir. Bu, bazı doğrudan tüketici reklamcılığının yararlı olabileceği bir alandır. Depresyon, yüksek tansiyon ve inkontinans eksik tedavi edilen hastalık örnekleridir. Burada da doktorlara daha iyi bilgi akışı uygun ilaç kullanımını geliştirmede büyük bir fark yaratabilir.

Yetersiz reçetelendirme, piyasada daha çok yerleşmiş ürün varken yeni pahalı bir ilacın kullanımını da içerebilir. Tersine, yeni ilaç buluşlarına ayak duramayan doktorlar, daha yeni ve iyi alternatifler mevcutken, hastalarının yan etkilere yol açan ilaçları kullanmasını sürdürebilirler.

Kötü reçetelendirmenin neden olduğu ilaç kullanımına bağlı hastalık probleminin hakkında gelecek yararlı bir yaklaşım, akademik detaylandırma olarak bilinen ve eğitilmiş bir sağlık uzmanının doktorla onun muayenehanesinde bir araya gelerek tarafsız, akademik yönelimli, bulgu-temelli bilgi birikiminin bir kaynağı gibi işlev gördüğü bir yaklaşımdır.

Diğer bir olumlu gelişme bütün bulgular genellikle kurallara dayandırılmasa da, bulgu temelli kuralların ortaya çıkmasıdır. Dünya genelinde Cochrane işbirliği çalışması biriktirmekte olan klinik bulgular yığınıyla uğraşmada çok yardımcı bir yaklaşımdır.

III. İLAÇ HAZIRLAMA VE UYGULAMA

İlaça bağlı hastalıkların son zamanlarda büyük ilgi toplayan ikinci büyük nedeni reçete yazıldıktan sonra ilaç dağıtımı ve yönetiminde yapılan hataları kapsar. Bu, hastanede yatan hastalara verilen ilaçların dağıtımı ve yönetimi sırasında yanlış giden işler oldukça yüksek orandadır. Son yıllarda ilgili birkaç belgenin yayınlanmasıyla bu sorun hücrelerinden dışarı çıktı ve insanlar bu konuyu daha açık konuşur oldular. Bu olumlu bir gelişmedir çünkü insanlar konuştuğukça buna benzer problemler iyileşmeye yüz tutuyor. Eğer sorun yok sayılırsa devam etmesi ya da kötüye gitmesi kuvvetle muhtemel olacaktır.

Birçok bakımdan tıp bir hayli özel bir uğraş alanıdır fakat aynı zamanda başka endüstrilerle ortak olduğu kimi yönleri de mevcuttur. Bu bağlantıyı gören insanlar, ilaç dağıtımı ve yönetimini anlamada üstlenilen diğer endüstriyel modellerin araçlarını kazandırmada heyecanlı çalışmalar yapmaktalar. Bu çözümlere geçmeden önce, bu sorunların bazıları üzerinde düşünelim.

Eğer bir hava yolunun hata oranı sağlık alanında olanlara benzer bir oranda olması durumunda hiç bir hava yolunun uçuşuna izin verilmeyeceği iddia

edilmiştir. Tıbbi hata problemleri hasta insanlar arasında tek tek ve genelde de ne olduğunu sadece sağlık uzmanlarının anladığı koşullar altında meydana geldiği için, bir örneği ayırt etmek ve bir oran belirlemek daha zor hale gelmektedir. Problemin diğer bir parçası da tıp sorumluluğunu havayollarının kendilerininkini gördüğü gibi görmemesidir. Başka bir deyişle, hava yolları, endüstriyel şirketler oldukları için üretim hattının her aşamasında kalite yönetim prosedürlerine sahip olmaları gerektiğini düşünmüyorlar. Onlara bunu gerçekleştirmelerinde yardımcı olan, bir jet uçağının ne sıklıkla denetlenmesi ve yanlış bir parça bulunduğu ne yapılması gerektiğini hesaplayan endüstriyel danışmanlar mevcut. Eğer sektörler/endüstriler bunun nasıl yapılacağını biliyorsa, tıp mesleğinin tıbbi tedavi hatları üzerine düşünürken benzer türde sistem yaklaşımlarını öğrenmesi gerekmektedir.

Kalite güvencesinin bu endüstriyel modelinden bazı saf ama güçlü çözümler gelmiştir. Örneğin, sadece konsantr potasyum klorür solüsyonlarının hastane koşullarından kaldırılması zehirleyici dozda potasyumun kazayla damara enjekte edilmesini önleyebilir. Boruların renklerinin farklı yapılması epidural yollarla damara giden yolların değiştirilmesini önleyebilir, böylece damara gittiği düşünülen ilaç epidurala veya aksine epidurala gittiği düşünülen ilaç damara gitmemiş olur. Bu tür hataların neden olduğu ilaca bağlı hastalıkları azaltan benzer sistem yaklaşımlarına çok sayıda başka örnek mevcuttur.

Ayrıca bilgisayar da hataları önlemek için cazip ve giderek daha çok kullanır hale geleceğimiz bir araçtır. Bütün bir reçete sayısallaştırılmış bilgiye ve barkoda dönüştürülebilir. Bazı hastaneler sadece ilaçları barkodlamıyor, bundan başka hasta kiinyelerini ve yeri ve tarihi otomatik kayıt edilerek belirli bir ilacı belirli bir hastaya kimin verdiğini tetkik etmek/doğrulamak için hemşireleri dahi barkodlamaktalar.

Hastaneler ve sağlık bakım sistemleri giderek daha çok bu girişime yatırım yapma hevesindedir çünkü teknoloji günden güne çok ucuz, verimli ve her yerde bulunur hale geliyor. Ayrıca, kendisinin olmayan veya yanlış dozda verilen ilaçlardan kaynaklı olarak sadece bir hastanın yaşadığı sonuçların korkunçluğu bu sistemleri yerleştirme zahmetine değecektir.

IV. HASTA UYUMU

Dikkate alınması gereken üçüncü alan da, ilaca bağlı hastalıkların bir sonucu olarak hastaların yetersiz uyumudur. Bu gayet üzücü bir konudur. Harvard'daki araştırma grubumuzda bu konu üzerine birkaç çalışma yapıldı ve her seferinde benzer moral bozucu örnekler görüldü. Yüzde ellisi oranında ortaya çıkmaya devam ediyor. Doktorların kronik hastalıklar için yazdığı ilaçların yaklaşık %50 si alınmıyor ve aşağı yukarı aynı sayı üzerinde çalışan her belirtide bulunuyor: yüksek tansiyon, konjestif kalp yetmezliği, glokom, yüksek kolesterol. Bu problem neden çok yaygındır? Hastaların bu tarz yetersiz uyumlarına başlı başına bir hastalık olarak yaklaşabilmek için bunun nedenlerini anlamak önemlidir. Problemin bir parçası biz doktorların, öğretmenler gibi sorumluluklarınıza uygun bir şekilde yaşamıyor olmamız. Unutulmamalıdır ki, doktor sözcüğü öğretmen sözcüğüyle aynı kökten gelmektedir ve öğretmek doktorların görevlerinin geleneksel olarak önemli bir parçası olagelmıştır. Bu doktorların ileride meydana gelecekleri ve hastalıklarını söylemek dışında hastaları için pek bir şey yapamadığı dönemlerde özellikle geçerli olan bir durumdur. Bugün kesinlikle çok şey yapılabiliyor ki doktorlar çoğu zaman hastalarını eğitmeye pek zaman ayırmıyor. Bir de hastalar, kendilerini tedavi edecek ya da öldürebilecek, büyük miktarda potansiyel zehirli kimyasallar içeren reçetelerle evlerine gönderiliyorlar. Genellikle, eksik detayların başka birileri tarafından doldurulacağı varsayılıyor. Bu, ec-

zacılığın önemli rol oynayabileceği bir görevdir, fakat reçeteyi yazanın sorumluluğunu omuzlarından olduğu gibi almaz.

Bunun bir kısmı polifarmasi problemiyle ilişkili. Bugün, dokuz tane ilaç kullanan ve bu dokuzun hepsine ihtiyacı olan bazı hastalar mevcut. Ancak, polifarmasinin can sıkıcı türü özellikle zayıf ve yaşlı bir hastada, hepsi gerçekten gerekli olmadığı halde çok sayıda ilacın dizginlenemeyen bir şekilde ve disiplinsiz kullanımınıdır. Bir hastadan evine gidip, aynı anda alınan dokuz tane farklı ilacı isteyerek takip edebileceğini ummak komik olur. Biliyoruz ki reçeteyi yazan bir hastanın perhizine ne kadar çok bir şeyler eklerse, herhangi bir şeyin salık verildiği gibi alınmaması o kadar muhtemeldir. Tabii, yetersiz uyum riskini azaltmanın en iyi yolu gereksinimlere indirgenmiş bir perhiz hazırlamaktır.

V. BEKLENMEYEN ADVERS İLAC

REAKSİYONLARI

Önceden beklenmeyen advers ilaç reaksiyonları, ilaca bağlı hastalıkların esas sebepleri arasında düşünülmeli gereken bir alandır. Son birkaç yıldır potansiyel öldürücü yan etkileri dolayısıyla benzersiz bir şekilde ilaçların kaldırılması çok sıklaşmıştır: fulminan karaciğer yetmezliğine neden olan kortizon-suz bir ateş düşürücü olan Duract, şiddetli bradikardiye ve düşük tansiyona neden olan antihipertensif Posicor ve tabii bir de pulmoner yüksek tansiyona ve kalp kapakçığı hasarına neden olan anoreksiyan olan deksfenfloromin. Bu üç ajanın ortak özelliği ancak yaygın kullanımlarından sonra hayatı tehdit edici sonuçlarının olmasıdır. Amerika'da pazarlama sonrası ilaç facialarının mini 'salgını', FDA'daki onaylama süreci aracılığıyla yeni ilaçların hızla çıkarılması ve gözden geçirilme sürelerinin kısaltılmasına yönelik yasal girişimleri takiben ortaya çıkmıştır.

Beklenmeyen olumsuz ilaç etkileri ve ilaç onay süreçleri arasındaki ilişki ne olursa olsun, durum açıkça şudur ki; birçok önemli olumsuz gelişme en dikkatli ve özenli pazarlama öncesi klinik deneylerde bile gözden kaçınılabiliyor. Bu tarz deneyler hastaları genellikle uzun yıllar takip etmiyor ve çoğu kez advers ilaç etkilerine maruz kalma riskleri çok büyük olan zayıf ve kompleks hastaları içermiyor. Pazarlama öncesi çalışmaların diğer kısıtlamaları, önemli yan etkileri belirlemekteki kısıtlı güçlerini anlamada bile daha önemlidir. Fakat bunların yakın gelecekte konu edileceğine dair çok az emare mevcuttur. Bunlar, yeterli sayıda yaşlı hastanın etkin dışta bırakılmasını ve kronik tedaviler üzerine yapılan hayati çalışmalarda kullanılan şaşılacak derecede kısa süreleri (çoğu zaman sadece birkaç ayla ölçülen) kapsamaktadır. Bütün bu delillere rağmen, bir ilacın potansiyel riskini tamamiyle kavramak ancak geniş bir popülasyonda ilacın kullanılmaya başlanmasından sonra olanaklı hale gelir. Burada farmakoepidemioloji bilimi merkezi öneme sahiptir ve bize muhtemelen -ideal koşullar altında bile- rasgele seçilmiş deneylerden edindiğimiz bilgilerden çok fazlasını öğretir. Temel klinik deneyler ve inceleme süreleri sürekli daha kısa hale geldikçe, pazarlama sonrası zorunlu gözetim programlarının yoğunluğunda ve katılığında da buna tekabül eden bir artış-dengenin düzeltilmesine yardım için- olmak zorunda. Ne yazık ki, bunun halihazırda gerçekleştiğine dair hiçbir inandırıcı kanıt bulunmamaktadır.

Tüm tıp içinde ilaç tedavileri en güvenli ve ucuz teknolojiler olarak durmaktadır ve bizim ilaca bağlı hastalıkların etkisi ve sıklığı konusunda artan birikimimiz bu durumu gizleyemez. İlaçlardan gelen potansiyel zararlar konusundaki endişe daha çok yukarıda kısaca özetlenen temel sebeplere olan yeni ilgileri harekete geçirmelidir. Çünkü ilaca bağlı hastalıkların her yönü onun temelini oluşturan etki-lerin ürünüdür. Bu etkileri daha iyi anlamayı dene-

yerek, ilaca bağlı hastalıkların her biçiminin sıklığını ve şiddetini azaltmaya çabalayabilir ve sürekli genişleyen tedavi yöntem ve araçlarımızın hasta yararını maksimize ve aynı zamanda riskleri minimize etmesini mümkün kılabılırız.

KAYNAKÇA

Avorn J (1997) Putting adverse drug reactions into perspective [başyazı]. *JAMA* **277**, 341-42.

Avorn J, Soumerai SB (1983) Improving drug-therapy decisions through educational outreach. A randomized controlled trial of academically based 'detailing'. *N Engl J Med* **308**, 1457-63.

Bootman JL, Harrion DL, Cox E (1997) The health care cost of drug related morbidity and mortality in nursing facilities. *Arch Int Med* **157**, 2089-96.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP (1997) Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* **277**, 301-6.

Colley CA, Lucas LM (1993) Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J Gen Int Med* **8**, 278-83.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey P (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* **279**, 1200-05.

Lesar TS, Briceland L, Stein DS (1998) Factor related to errors in medication prescribing. *JAMA* **277**, 312-17.

Nelson KM, Talbert RL (1996) Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* **16**, 701-07.

Ray WA, Griffin MR, Avorn J (1993). Evaluating drugs after their approval for clinical use. *N Engl J Med* **329**, 2029-32.

Schiff GD, Rucker D (1998). Computerized prescribing. Building the electronic infrastructure for better medication usage. *JAMA* **279**, 1024-9.

Soumerai SB, Avorn J (1990). Principles of educational outreach ('academic detailing') to improve clinical decision making. *JAMA* **263**, 549-56.

Spath P (1999) How case managers can help reduce medical errors? *Hosp Case Manag* **7** (6), 101-3.

Urquhart J (1999) Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconomics*. **15** (3), 217-28.