

## ADVERS İLAÇ ETKİLERİ VE FARMAKOVİJİLANS

Primum nil nocere “Öncelikle Zarar Verme”  
Hipokrat (M.Ö. 460-375 )

*İdeal bir ilaç*, hedef aldığı etkiyi gösterip, tedavi dozunda kullanımda hastaya zarar vermeyen ilaçtır. Bunun sağlanması “*Güvenli İlaç Kullanımı*” olarak tanımlanabilir.

### İDEAL İLAÇ ????????

**Yan Etkiler:** İlacın istenmeyen etkileri için kullanılan alışılmış tanım. Normal dozlarda kullanıldığı zaman gelişebilen ve ilacın farmakolojik özellikleri ile ilişkili olan istenmeyen etkiler olarak tanımlanır.

### İSTENMEYEN FAKAT ÖNGÖRÜLEN

#### *Advers İlaç Etkisi (AİE, ADR):*

TANIM 1:

İlacın artmış veya azalmış beklenmeyen farmakolojik etkisi veya toksisitesidir.

TANIM 2:

İnsanlarda profilaksi, diağnoz ve tedavi dozlarında ilaca karşı gelişen sağlığa zararlı ve istenmeyen cevaplar olarak tanımlanabilir.

Bu tanım aynı zamanda, ilacın kesilmesini gerektiren, dozunun değişimini gerektiren, hastanede kalış süresini uzatan ve destekleyici bir tedavi gerektiren istenmeyen ve beklenmeyen ilaç etkilerini de içerir.

### İSTENMEYEN VE ÖNGÖRÜLMEMEYEN

#### *AİE tanımı (WHO):*

İnsanlarda profilaksi, diağnoz ve tedavi dozlarında ilaçların oluşturduğu zararlı, beklenmeyen ve istenmeyen bir etki olarak tanımlanır.

Bu tanım, tedavi hataları, istemli veya kaza zehirlenmeleri veya ilaç suistimali gibi olayları içermez.

#### *Advers Olay:*

Bir farmasötik ürün verilen hastada ya da klinik deneme esnasında ortaya çıkan ve verilen ilaçla mutlaka nedensel ilişki göstermesi gerekmeyen herhangi bir tıbbi olay diye tanımlanır (İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu=İKU).

#### *Ciddi Advers İlaç Etkisi veya Ciddi Advers Olay*

- Ölüme neden olan
- Yaşamı tehdit eden
- Hastaneye yatırmayı gerektiren ya da hasta hastanede ise kalış süresini uzatan

- Kalıcı ya da belirgin bir sakatlık yapan
- Konjenital anomaliye neden olan herhangi bir ters olay olarak tanımlanır.

### ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI (AİR)

- ✓ İlaça bağlı olduğu düşünülen
- ✓ İnsanlarda **normal dozlarda** kullanılan
- ✓ Tedaviye ihtiyaç duyulduğu ya da dozun azaltılmasının gerektiği durumlarda veya
- ✓ Aynı ilacın gelecekteki kullanımının dikkat gerektirdiği durumlara ortaya çıkan

### TEHLİKELİ VE ZARARLI DEĞİŞİMLER

- **AİR insidansı**
  - Çoklu ilaç kullanımı
  - Yaşlılar
  - Çocuklar
  - Birden fazla hastalığa sahip hastalar
  - Hamileler
  - Yetersiz beslenenler
  - Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde
  - İlaç bağımlıları
- **Gelişimi**
  - Hemen
  - veya
  - Uzun süren ilaç tedavisi sırasında
  - Ya da
  - İlaç tedavisi bittikten sonra.

### AİR risk grupları

Kadınlar  
Yaşlılar (> 60 yaş)  
Çok küçükler (1-4 yaş)  
Birden fazla ilaç kullanan hastalar

### ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARININ SINIFLANDIRILMASI

### ŞİDDETİNE GÖRE

- **Minör** Tedaviye gerek yok, antidot tedavisi veya hastanede kısa süreli tedavi.

- **Orta derece:** İlaç tedavisinde değişikliğe ihtiyaç var, spesifik tedavi veya hastanede yatış süresinin uzaması söz konusu
- **Şiddetli:** **Potansiyel** olarak hayatı tehdit eden, kalıcı hasara neden olan veya yoğun bakımın gerektiği durumlar söz konusu.
- **Ölümcül:** Doğrudan ya da dolaylı olarak hastanın ölümüne neden olması

### SIKLIĞINA GÖRE

- **ÇOK NADİR**
- **NADİR**
- **SIK**
- **ÇOK SIK**

### BAŞLANGIÇ SÜRESİNE GÖRE

- **AKUT (60 dak. içinde)**
- **SUB-AKUT (1-24 saat)**
- **LATENT (> 24 saat)**

### TİPİNE GÖRE

- **A (Arttırılmış=Augmented)**
- **B (Tuhaf, acayip=Bizarre)**
- **C (Sürekli=Continuous)**
- **D (Gecikmiş=Delayed)**
- **E (Nihai kullanım=End use)**
- **F (Etkinliğin başarısız olması=Failure of efficacy)**

## TİPA- ARTTIRILMIŞ

- İlacın farmakolojik özelliklerine dayanmaktadır dolayısıyla öngörülebilir
- Yaygın olup ADR'lerin %75'ini oluşturmaktadır
- Doza bağımlı olup çoğunlukla geri dönüşümlüdür

Örnekler:

- Antikoagülanlar (örn., warfarin, heparin) – kanama
- Antihipertansifler (örn.,  $\alpha$ 1-antagonistleri) – hipotansiyon
- Antidiyabetikler (örn., insülin) - hipoglisemi

## TİP B- TUHAFA, ACAYİP

- İlaç dozu veya ilacın farmakolojik etki mekanizması ile **doğrudan ilişkisi yoktur**
- Gelişimi;
  - **İlaça karşı oluşan immünolojik yanıt(Alerji)**
  - **Genetik yatkınlık (İdiyosenkratik reaksiyonlar)**
- Daha yüksek hastalık ve ölüm oranı gibi ciddi klinik sonuçları ortaya çıkar
- Çoğunlukla ilacın kullanımının bırakılması gerekmektedir

TİP A = FARMAKOLOJİK İLAÇ ADVERS REAKSİYONLARI

TİP B = İDİYOSENKRAZİK REAKSİYONLAR

olarak da tanımlanır

### *TİP A ADR OLUŞUMUNDA ETKİLİ FAKTÖRLER*

#### **1.Doz:**

Bazı ilaçlar başlangıçta klinik uygulamalarda kabul edilemez sıklıkta ve toksik etkiye neden olabilecek yüksek dozlarda kullanılmış olup neden oldukları ADRler yüzünden daha düşük ve tedavi edici dozları kullanılmaya başlanmıştır.

Örneğin;

**Diklofenak (Voltaren)**

**Selekoksib (Celebrex) (tedaviden çekildi)**

**Rofekoksib (Vioxx) (tedaviden çekildi)**

**Atorvastatin (Lipidor) (2000 yılında ABD'de**

**48.791.000 kez reçetelenmiş).**

#### **2. İlaç formülasyonundaki farmasötik değişimler:**

Örneğin; yavaş salımlı indometasinin gastrointestinal kanamalara neden olması.

#### **3. Farmakokinetik ve farmakodinamik değişimler:**

Böbrek bozukluğu olan yaşlılarda A tipi reaksiyonların görülme olasılığı daha yüksektir. Örn; Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda ilaç eliminasyonunun gecikmesi nedeniyle digoksinin aritmi, bulantı gibi toksik etkilerinin ortaya çıkma olasılığı çok daha fazladır.

#### **4. Polifarmasi ile gelişen ilaç etkileşmeleri:**

İlaç etkileşmeleri hastanede görülen önlenebilir ilaç advers etkilerinin %3-5'ini oluşturur.

Dar terapötik indeksi olan ilaçlar veya dik bir doz-cevap eğrisi olanlar ilaç etkileşmeleri açısından önemlidir (digoksin, fenitoin, lityum ve siklosporin gibi).

Bazı önemli önlenebilir ilaç etkileşmeleri, enzim inhibisyonu (aktivitenin azalması) veya enzim indüksiyonu (aktivitenin artması) sonucu gelişir.

#### **SİTOKROM P450 İZOFORMLARI**

- . CYP1A2
- . CYP3A4
- . CYP2C9
- . CYP2C19
- . CYP2D6

CYP3A ailesi, ilaç pazarında bulunan birçok ilacın metabolizmasından sorumlu bir grup enzimdir.

CYP3A;

Kalsiyum kanal blokerleri  
Benzodiazepinler  
HIV proteaz inhibitörleri  
Siklosporin

Non-sedatif antihistaminikler

gibi pek çok ilaç grubunun metabolizmasından sorumludurlar, Gİ kanal ve karaciğerde bulunurlar.

#### **CYP3A İNHİBİTÖRLERİ**

- Ketokonazol
- Itrakonazol
- Flukonazol
- Simetidin
- Klaritromisin
- Eritromisin
- Troleandomisin
- Amiodaron
- Greyfurt suyu

Örnek:

Antihistaminik etkili **Terfenadin (Seldane)**, ABD’de 1985 yılında onay almış fakat 1998’de kullanımdan çekilmiştir. CYP3A ile aktif metaboliti **Fexofenadin**’e metabolize olur. Bu enzimleri inhibe eden Eritromisin veya ketokonazol gibi ilaçlarla birlikte alındığında fatal kardiyak aritmiler gözlenmiş. Fexofenadin ise 50 kez daha az aktiviteye sahiptir. Bugün Terfenadin kullanılmamasına rağmen Fexofenadin (Allegra) allerjik rinitin tedavisinde kullanılmakta.

Örnek:

**Amiodaron** (CYP3A inhibitörü) tedavisi gören bir hastaya **lovastatin** veya **simvastatin** gibi kolesterol düşürücü bir statin verildiğinde statin kanda toksik seviyelere çıkar ve advers etki olarak karaciğer toksisitesi oluşturur

### **CYP3A İNDÜKLEYİCİLERİ**

Karbamazepin

Rifampin

Rifabutin

Ritonavir

St. John’s wort (hypericum)

Örnek:

HIV proteaz inhibitörü (**Indinavir**) alan bir hasta St. John’s wort alırsa ilacın metabolizması hızlanır. Sonuç olarak proteaz inhibitörü tedavi edici seviyelerin altında kalır

### **TİP B ADR OLUŞUMUNDA ETKİLİ FAKTÖRLER**

1. **Farmasötik nedenler:** Saf olmayan L-triptofan ile oluşan eosinofili-miyalji sendromu (3 ayda 37 ölüm ve 1500’ün üstünde kalıcı sakatlık)
2. **Alerjik reaksiyonlar** (Hümmoral ve hücresele immünite)
3. **İlaç metabolizmasındaki enzimlerin genetik polimorfizmi** (Sitokrom P450-CYP’lerin veya N-asetil transferazın eksikliği gibi)
4. **Hücreyi kimyasal ataklara karşı koruyan enzimlerin konjenital eksikliği** (Alyuvarlarda glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğine bağlı hemoliz gibi)
5. **İlaç etkileşmeleri** (İzoniazid, rifampisin ile birlikte reçete edildiğinde hepatit görülme sıklığı artar).

### **TİP C – KRONİK (SÜREKLİ) KULLANIM**

○ Çoğunlukla **uzun süreli birikime** bağlı maruziyet ile bağlantılıdır  
Örnek:

Analjezikler (NSAID)– interstisyel nefrit, papiller skleroz, nekroz

## TİP D – GECİKMİŞ

- Belirgin bir gecikme ile kendisini belli eder
  - **Teratojenesis** -Talidomit – Fokomeli
  - **Mutajenezis/Karsinojenesis**

**Diğerleri:**

**Geç diskinezi– Parkinson hastalığında kullanılan L-DOPA tedavisi sırasında**

## TİP E – NİHAİ KULLANIM

- İlacın kullanımının bırakılması sendromları ve rebound olgular
  - Örnek – Uzun süreli tedavide kullanılan **β-blokörlerin** bir anda kesilmesi rebound taşikardi ve hipertansiyona neden olur

### ***ADVERS İLAÇ ETKİLERİ ÖNEMLİ Mİ?***

**Bazı advers ilaç etkileri, hastalarda gelişen istenmeyen durumların çoğunlukla nedeni ve hastaların ölümünün de önemli bir nedeni olabilmektedirler. Bu reaksiyonlar, çok az hastada görülse dahi ilacın kullanımdan çekilmesinin nedeni olabilmektedirler**

### ***ADVERS İLAÇ ETKİLERİ***

- Hastane başvurularının ortalama % 5'i
- Yatan hastaların % 10-20'sinde oluşmakta
- İlaç tedavisi kullanan hastaların yaklaşık % 0.1'inde ölümlere neden olmakta
- Hastaların yaşam kalitesini bozmakta
- Hasta bakımının maliyetini arttırmakta

**Bazı ülkelerde AİE oranı, hastane başvurularının % 10'u veya daha fazlasıdır.**

Norveç	% 11.5
Fransa	% 13.0
İngiltere	% 16.0 (WHO, 2002)

- Her yıl çok sayıda yeni ilaç piyasaya çıkıyor
- İstatistiklere göre, ABD'de doktora giden hastaların yaklaşık üçte ikisine (%67) reçete yazılmaktadır
- ABD'de 2000 yılında 2.8 milyar reçete yazılmış ve bu da kişi başına 10 reçete demek
- AİE'lerin oranı hastalara 4 veya daha fazla ilaç verildiği zaman üstel olarak katlanarak artar

## **İLAÇLAR BUGÜN DAHA MI GÜVENİLİR ?**

•**Dünyada güvenlik nedeniyle 1953-2013 yılları arasında 462 ilaç piyasadan çekilmiştir:**

- En büyük neden hepatotoksisite
- Sadece 43 tanesi tüm dünyada yasaklanmış iken 179 tanesi sadece 1 ülkede piyasadan çekilmiştir
- İlaçlar en az Afrika kıtasında piyasadan çekilmiştir
- İlk advers reaksiyonun rapor edilmesi ile ilacın piyasadan çekilmesi arasında ortalama 6 sene geçmektedir

•1972-1994 yılları arasında 583 yeni aktif madde onay almıştır ve bunların 59'u daha sonra geri çekilmiştir.

1990-2001 yılları süresince İngiltere'de 24 ilaç güvenlik nedenleri ile kullanımdan çekilmiştir

**Sinyal:** Daha önce hakkında herhangi bir bilgi ve kayıt bulunmayan bir ilaç ve advers olay arasındaki olası ilişkiyi rapor eden bilgidir.

**Farmakovijilans:** İlaçların advers etkilerinin veya diğer ilaçla ilgili olası problemlerin izlenmesi, önlenmesi ve bu etkilerin gerçekten ilacın alınmasıyla nedensel ilişkisinin olup olmadığını, ilişki varsa bunun derecesini (kesin, olası, mümkün ve olasılıksız gibi) araştırma ile uğraşan bir çalışma alanı veya disiplindir.

**pharmakon (ilaç) + vigilans (uyanık olmak)**

İlaç; farmakolojik çalışmalar, deney hayvanlarında toksisite testleri, sınırlı sayıda gönüllü ve hastada yapılan klinik çalışmalar sonucunda ruhsata ulaşır.

Toksisite testleri ve klinik çalışmalar, özellikle Faz I denemeleri, ilacın güvenilirliği ile ilgili çalışmalardır. Toksisite testleri ve klinik çalışmalar ne kadar dikkatli yapılırsa yapılsın, ilaç ruhsat aşamasına ulaştığında toksisitesi ile ilgili bazı bilinmezleri de içerir. Yani ruhsatlandığı anda hiçbir ilacın toksisite profili %100 netleşmemiştir.

- Klinik çalışmaların sınırlı olması
  - Bazı toksik etkiler popülasyonda nadir olarak görülebilir,  
Örn: Kloramfenikol-aplastik anemi riski-1/50 000  
Bromfenak-hepatotoksik etki riski-1/20 000  
Ruhsattan önce klinik incelemeler sırasında ilaç adayı en fazla 3000-5000 gönüllü ve hastada denenir. Nadir görülen toksik etkilerin bu kadar az sayıda denek üzerinde görülebilmesi tesadüfe kalmıştır. İlaç adayının toksik etkisi bu ilaca bağlı olmadan da popülasyonda görülebiliyorsa izleme daha da güçleşir.



- Genellikle sağlıklı ve genç insanlar gibi dar bir popülasyonda klinik çalışmaları yapılan ilacın, hasta, yaşlı ve çocuk gibi daha fazla risk taşıyan gruplarca kullanılması
- Klinik çalışmalarda tek başına kullanılarak araştırılan yeni ilacın ruhsatlandıktan sonra tedavide başka ilaçlarla (Polifarmasi) veya gıdalar ve katkıları, çevre kirleticileri gibi yüzlerce kimyasal ile bir arada alınması
  
- Genetik polimorfizmden kaynaklanan biyotransformasyon farklılıklarının yarattığı toksisitenin deney hayvanı modelinde saptanmasının mümkün olmaması
- Bazı advers etkiler hayvanlarda görülmemesi (bazı cilt reaksiyonları, alerjiye bağlı agranülositoz gibi) veya farkına varılamaması(baş ağrısı, psikotik reaksiyonlar gibi)

### ***Pazarlama Öncesi Klinik Çalışmalarda Advers Etkinin Görülebilme Olasılığı***

#### ***Görülme Olasılığı Yüksek Olan Bir Advers Etki İçin Ne Kadar Hasta Gerekir?***

- **Görülme olasılığı 1/2000 olan ciddi bir advers etki:**

<b>6000 hastada</b>	<b>1 olay</b>
<b>9600 hastada</b>	<b>2 olay</b>
<b>13000 hastada</b>	<b>3 olay olarak görülebilir.</b>
- Kullanılan hasta sayısı gittikçe artmaktadır ancak hala çok limitlidir.**

### ***Güvenli İlaç Kullanımı ya da Farmakovijilans sistemlerinin gelişimi***

- **1848** Bir gencin kloroform anestezi sırasında ölümü; yan etkileri toplayan bir komisyonun kurulması için girişimlerin başlamasına neden olmuştur.
- **1906 ABD Federal Gıda ve İlaç Yasası (Federal Food and Drug Act (Farmasötikler saf ve kontaminasyona uğramamış olmalıdır))**
- **1936** ABD’de sülfanilamidlerin çözünürlüğünde kullanılan dietilen glikolün neden olduğu nefrotoksisiteye bağlı 107 ölüm olayı
- **1938** Yasa yeniden düzenlendi

**Ülkeler arasında AİE oluşumunda ve ilaçla ilgili diğer problemler bakımından farklılıklar olabilir. Nedenleri;**

- **Hastalıklar ve reçete yazımı**
- **Genetik, diyet ve halkın alışkanlıkları**
- **Farmasötik kalite ve bileşimi etkileyen üretim prosesleri**
- **İlacın indikasyon ve doz farklılıkları**
- **Geleneksel ve destekleyici ürünler**

## TÜRKİYE’DE FARMAKOVİJİLANS UYGULAMALARI

### SPONTAN BİLDİRİM

Beşeri tıbbi ürünlerin

- ✓ rutin kullanımı esnasında
- ✓ hastada bir veya daha fazla beşeri tıbbi ürünün kullanımı ile ortaya çıkan
- ✓ sağlık mesleği mensubu tarafından, firmaya ve TÜFAM’a  
“Advers Etki Bildirim Formu” doldurularak veya Formun bulunmaması halinde yazılı olarak bildirilmesi

### ASGARİ RAPORLANABİLİRLİK KRİTERLERİ

- Raporlamayı yapan kimliği tespit edilebilir  
bir sağlık mesleği mensubu,
- Kimliği tespit edilebilir bir hasta,
- En az bir şüpheli madde/tıbbi ürün,
- En az bir şüpheli advers etki.

### ADVERS ETKİ BİLDİRİM FORMU

#### SAĞLIK MESLEĞİ MENSUBU

- Hekim
- Eczacı
- Diş Hekimi
- Hemşire

#### SAĞLIK MESLEĞİ MENSUPLARININ SORUMLULUKLARI

- Mesleki sorumluluk
- Ciddi ve beklenmeyen advers etkileri
  - doğrudan
  - görev yaptıkları sağlık kuruluşlarındaki farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile

15 gün içinde TÜFAM'a bildirirler.

- 2012 Aralık ayından itibaren Dünya Sağlık Örgütü ile birlikte gerçekleştirilen pilot proje kapsamında hasta ve hasta yakınlarının bildirim yapabileceği elektronik sistem hayata geçirilmiştir.
- Hastalar ve hasta yakınları [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) adresinde yer alan 'İlaç Yan Etkisi Bildirimi' bağlantısını tıklayarak bildirim yapabilirler. Sisteme giriş için e-posta adresinin olması yeterlidir.

### **ADVERS İLAÇ ETKİLERİNİN ÖNLENMESİ**

- **İlaçların yanlış kullanımının önlenmesi**
- **Uygun ilaç Uygulaması (Rasyonel Tedavi)**
  - Doz
  - Dozaj formu
  - Süre
  - Uygulama yolu
  - Sıklık
  - Teknik
- **İlaç etkileşimleri ve alerji öyküsü sorgulama**
- **Tedavi başlangıcından sonra yeni bir belirti gelişimine ADR şüphesi ile yaklaşmak**
- **Serum kreatinini gibi laboratuvar bulgularının araştırılması.**