

Psikotrop İlaçların Klinik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Dr. Mesut Çetin¹, Dr. A. Samet Köse², Dr. Servet Ebrinç¹, Ecz. Aslıhan Kistak

ÖZET:

PSİKOTROP İLAÇLARIN KLİNİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Psikotrop ilaçların klinik etkilerinin araştırılması ve değerlendirilmesi neredeyse insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır ve özellikle son yarım yüzyılda giderek önem kazanmıştır. Yaklaşık son yirmi senelik dönemde ise daha da sistemleştirilerek çok daha güvenli hale getirilmiştir. Bu yazıda konunun önemi, bu konuda yapılması gerekenler ve uygulamada karşılaşılan güçlükler ile sık karşılaşılan hatalar vurgulanmaya ve bu alanda çalışma yapan araştırmacıların dikkatleri çekilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: psikotrop ilaçlar, randomize klinik denemeler, plasebo, ilaç araştırmaları, psikofarmakoloji

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:159-164

ABSTRACT:

THE ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF THE PSYCHOTROPIC DRUGS

Although research and assessment of the clinical effects of psychotropic drugs dates back to early periods of human history, it has gained its momentum and significance during last half century. In the last 20 years this research has been systematized and made safer. In this article, the significance of the clinical effectiveness of psychotropic drugs, how should the difficulties encountered in the practice be overcome, and what should be done, and emphasis on the common mistakes conducted are discussed. We wish to provide more insights for researchers in this field into these problems by reviewing this subject.

Key Words: psychotropic drugs, randomized clinical trial, placebo, drugs research, psychopharmacology

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:159-164

GİRİŞ

Pozitif bilimlerin temel ilkelerinden birisi ve pozitif düşüncenin ilk basamağı kuşkulandırmaktır. Psikofarmakolojide kuşkulandırmak ise, psikotropik bir ilacın etkililiğinin irdelenmesi ile başlar. Bir psikotrop ilacın klinik değerlendirilmesi için de kontrolsüz açık klinik çalışmalardan, plasebo ya da aktif standart bir ilaçla karşılaştırmalı, kontrollü, çift ya da daha fazla sayıda kör randomize, paralel bir ya da daha fazla koldan (arm) klinik denemelere kadar çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Kontrollü klinik araştırma yapmanın amacı; akut tedavi ya da idame tedavisinde ilacın etkisini diğer etkilerinden, hastalığın doğal seyrindeki değişimlerden, plasebo etkisinden ve daha önce yapılmış klinik denemelerdeki önyargılı bakış açılarından arındırarak irdelemektir (1-13).

Bir klinik deneye, öncelikle sağlam ve doğru bir varsayım kurmakla başlanmalıdır. Ardından, uygun hasta ya da deneklerin özenle seçilmesi, uygun yöntemlerin kurulması, verilerin dikkatli bir şekilde toplanması ve saklanması, uygun istatistiksel yöntemlerin

kullanılması ve elde edilen verilerin eski bilgilerin ışığında ve yeni bulguların perspektifinde yordanması ve yorumlanması ve buradan yeni çıkarımlar yapılmasıyla devam edilmelidir. Daha sonra ise bu araştırma sonucunun yayınlanarak ilgili herkesle paylaşılması aşaması gelmektedir. Çoğu kez genç araştırmacıların dergilere gönderdikleri araştırma yazıları incelendiğinde, bu aşamalardan birinde yapılan bir hatanın, bazen aylar ve hatta yıllarca emek verilmiş, bir o kadar da harcama yapılmış bir çalışmanın bilimsel değerini sıfıra indirgeyip, çalışmanın dergi editörleri tarafından daha ilk bakışta reddedilmesine yol açabildiği görülmektedir.

Bu yazıda, psikotrop ilaçların klinik etkilerinin araştırılması ve değerlendirilmesi konusunun önemi, bu konuda yapılması gerekenler ve uygulamada karşılaşılan güçlükler ile sık karşılaşılan hatalar vurgulanmaya ve bu alanda çalışma yapan araştırmacıların dikkatleri çekilmeye çalışılmıştır (1).

Psikofarmakolojik ilerlemelerin çoğunda bir ilacın yeni bir endikasyon için etkililiğine gözlemler sonucu karar verilmektedir. Bilim de normal şartlarda gözlem-

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi, İstanbul, Türkiye.

²Medical University of South Carolina, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Charleston, SC, USA.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Mesut Çetin GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi Şefi, Kadıköy 81327 İstanbul, Türkiye.
Tel & Faks: +90 (216) 349 35 17 E-mail: mesutcetin@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25.05.2002

den, varsayım formülasyonuna ve varsayımın sınamasına doğru ilerler. Ancak gerçek yaşamda bazı ilginç rastlantılar da bilimsel buluşlarda rol oynamıştır. Örneğin Newton'un başına düşen elma O'na yerçekimi yasasını ilham etmiştir. Bunun gibi, monoamino oksidaz inhibitörleri de antitüberküloz ajanlar olarak geliştirilmişken; rastlantılar bu ilaçların gerçekte antitüberküloz etkiden çok iyi birer antidepresan olduklarını gösterdi. Yıllardır, tüberküloz tedavisi yerine depresyon, sosyal fobi ve panik bozukluk tedavilerinde başarıyla kullanılmaktadırlar. İmipraminin formülü antipsikotiklere benzemesine rağmen, yıllardır o da depresyon tedavisinde ve hem de yeni antidepresan ilaçların etkililik çalışmalarında standart ilaç olacak düzeyde kullanılmaktadır. Ayrıca, panik ve anksiyete bozukluklarında da faydası kanıtlanmıştır. Aynı şekilde, klomipramin bir antidepresan olmasına rağmen obsesif kompulsif bozukluklarda önemli faydalara sahiptir. Şizofreni tedavisinde kullanılan bütün ilaçlar aynı zamanda antimanik etkilidir. Yine bir çok ilaç aktif ilaçların metabolitleri olarak saptanmış ve sonra da sentezlenmiştir. Örneğin, amitriptilinin iki metaboliti nortriptilin ve protriptilin, yine imipraminin aktif metaboliti desmetilimipramin ve diazepamın aktif metabolitlerinden lorazepam sonradan ayrı birer ilaç olmuşlardır (1,4,6-13).

Açık denemeler (open trials), körsüz çalışmalar olup; çoğunlukla randomize olarak yapılmayan çalışmalardır. Açık deneyler hedef popülasyonda terapötik doz sınırı, günlük dozda dağılım durumu, maksimum tolerans dozu, doz artırım hızı, yan etkilerin idaresi, ilaç kesmenin ve çekilme (withdrawal) sendromlarının tedavisi gibi faydalı bilgileri verebilir (1).

Çalışılan ilaca benzer etkisiz maddenin (plasebo) aktif ilaçla birlikte karşılaştırılmalı klinik araştırmalarda kullanılması da iyi bilinen bir etkililiği belirleme yöntemidir. İlaç kullanımı sırasında pek çok hasta iyileştiği için yalnızca ilacın etkin olduğu söylenemez. Plasebonun kontrol tedavisi olarak kullanımı ve "plasebo etkisi"nin hesaba katılması ve bunun her ilaç için geçerli olabileceği öteden beri bilinmektedir. Bilindiği gibi plasebo etkisi, hastalığa ve hastadan hastaya değişmek üzere %33'den az değildir (14). Bu nedenle bir maddenin aktif ve etkili bir ilaç olduğunu söyleyebilmek için, tedavi edici ve faydalı olmalı ve bu tedavi edicilik ve faydalılık plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir üstünlük göstermelidir (1,5).

Çoğu klinik deneyler; klinisyenin hastayı idare edecek dozu seçmesi temeline oturtularak tasarlanmaktadır. Oynak doz araştırma tasarımı için ölçüt, her bir hasta için mümkün olan en iyi klinik yanıtları elde etmeyi hedefleyen klinisyenlere ya da araştırmacılara bırakmaktır. Doz tamamen serbest olabilir, klinisyen maksimum iyileşmeye ulaşıncaya kadar, yan etkileri de hesaba katarak dozu değiştirebilir. Uygun olarak yürütülen ve analiz edilen klinisyen seçimleri çok bilgi verici olabilir (1).

İki tedaviyi karşılaştırma için hasta grupları ya paralel gruplara ya da tamamen randomize araştırma ta-

sarımı şeklinde oluşturulmaktadır. Psikofarmakolojik farkı göstermek için yapılan klinik deneylerin çoğu tamamen randomize çalışmalardır (1,5,7,8).

Psikiyatride üzerinde çalışılan bir bozuklukla birlikte komorbid başka bir ruhsal bozukluğun bulunması adeta kural gibidir. Örneğin; panik bozukluğu olan bir hastanın, aynı zamanda depresyonun da bulunması pek az rastlanılan bir olay değildir. Böyle bir popülasyon içinde çok fazla depresyonlu hasta bulunacaktır. Antipatik tedavisi depresyon belirtilerini de hafifletecektir. Bu belirtilerdeki azalma bile panik bozuklukta semptomların şiddetinin azalmasının öncelikli koşuldur, panik bozukluk ya da depresyondaki ilerleme fenomeninden göreceli olarak bağımsızdır (1).

Diğer bir önemli araştırma konusu da şizofreni, bipolar bozukluk ve madde bağımlılıkları gibi uzun süren ve remisyon ve relaps/rekürenslerle seyreden hastalıklarda profilaktik ilaç kullanımının koruyucu etkililiğini ve yan etkilerini belirlemektir. Temelde araştırmaya katılan hasta ya da denekler zamana ya da relaps zamanına duyarlı olmaktadır. Eldeki verileri değerlendirmek ve hastalardaki değişimi gözlemlemek için günlük ya da haftalık değerlendirmeler yapmak gerekmektedir. Bu süreçte hastalardan bir ya da daha fazla spesifik araştırma tasarımı edilmiş ve klinik önemi olan olayı kayıt etmesi de istenebilmektedir. Benzer şekilde relaps zamanı için günlük ya da haftalık bazı spesifik klinik belirti ya da olayları oluşmaya başladığında kayıt etmesi istenebilmektedir. Bir çok son noktanın (end-point) başlangıç ve relaps belirlenmesinde kullanılması da mümkündür (1,6-8,10).

Klinik çalışmaların araştırma tasarımlarında başlangıç ve relaps parametrelerinin tahminleri dikkatlice göz önüne alınmalıdır. Relapsı tahmin etmek için bir deneyin süresi yeterince uzun olmalıdır. Kısa takip zamanı aynı zamanda tanımlanamayan istatistiksel sorunlar doğurur. Relaps ve başlangıç ölçümleri farklı klinik koşullarda farklı olabilir. Bu, hastalığın türünden olduğu kadar, psikolojik, fiziksel, demografik özellikler olmak üzere her bir hastanın tıbbi özelliklerinden kaynaklanabilir. Bunlardan başka ilacın dozu, tedavinin uygulanma yöntemi, oral ilaç kullanımı, ilacın absorpsiyon etkileri gibi ilacın kendisi ile ilgili faktörler de göz önüne alınmalıdır (1,6-8,13).

Merkezi sinir sistemi (MSS) randomize klinik denemelerinde hastanın uyumu (compliance) ve protokol ihlalleri diğer önemli konulardır. Özellikle antisosyal hastalar ve madde bağımlıları sık sık oluşturdukları ihlallerle protokol koşullarını bozar ve hatta çalışmadan ayrılırlar. Bir çok klinik deney için bir ya da iki yıl takip az değildir. Süre uzadıkça çalışmadan ayrılanların sayısı da artmaktadır. Çok sayıda hastanın çalışmayı terketmesi önemli bir yöntem sorunu oluşturur ve çalışmanın sonuçlarının güvenilirliğini zedeler. Verilerin sağlamlığı için hastaların yakınmalarına duyarlı olunmalı ve çözülebilenler vakit geçirmeden çözülmelidir. Hasta ve hasta ailesi tedavi hakkında eğitilmelidir (1,6-8,10,13).

Diğer bir konu da araştırmanın körlük derecesidir. Bunun için kabul edilmiş tam bir tanım yoktur (çift, üçlü vs.). Körlük şemaları hakkındaki katı kurallar, ilacın araştırma ve geliştirme aşamalarında gereklidir. Çoğu körlük işlemleri çalışmanın risklerini en aza indirmek için. Diğer taraftan hastalar ve klinisyen açısından verilen tedavinin ve sonuca ilişkin gelişmelerin mümkün olduğu kadar çabuk bilinmesi gerekmektedir. Kursesiz çift-kör deneyi yapmak olası değildir ya da çok zordur. Bir çok çalışmada hastalar ve denekler tedavinin aktif ilaç ya da plasebo olduğunu tahmin edebilmişlerdir. Bu yüzden üçlü kör (triple-blind) çalışmalar geliştirilmiştir (1,6,7,10,13).

Yeni psikotropoların gelişim evreleri:

Yeni bir ilacın ruhsat alabilmesi için kesin olarak, üç faz gelişimi (faz-I, II, III) evresini tamamlaması gerekmektedir. MSS ilaçları için; psikiyatrik hastalıkların ve psikotropik ilaçların özel sorunlarından dolayı bu aşamaların kontrollü deneyler (başlıca plasebo-kontrol) şeklinde olması koşulu vardır (1,6-8,10,13).

Faz-I: Yeni bir psikotrop ilacın faz-I araştırmaları iki aşamada gerçekleştirilir: başlangıç faz-I ve geç faz-I çalışmaları olmak üzere. Bir psikotrop ilacı başlangıç faz-I deneyleri, prelinik çalışmalar olup; geniş bir hayvan türü üzerinde subakut toksikoloji çalışmaları şeklinde, başlangıçta etkisiz dozda, örneğin yaklaşık 1/100 oranında verilerek başlar ve doz yavaş yavaş ve toksisiteye ait bazı kanıtlar gözleninceye kadar artırılarak yapılır. Sonra aynı ilaçla ilgili klinik araştırmalar ile insanda (sağlıklı ve gönüllü kişilerde) tek ve çoğalan doz çalışmaları şeklinde sürdürülür. Başlangıç faz-I güvenlik çalışmaları için eşit olmayan örneklem boyutları uygundur, çünkü temel amaç güvenlik çalışmasıdır ve istatistiksel karşılaştırma amacıyla eşit sayı gerekli değildir. Bu çalışmalarda %25 oranında bir paralel kontrol grubunun randomize ayarlanmış bir çift-kör, plasebo ile karşılaştırmalı çalışma dizaynı önerilmektedir.

Geç faz-I deneyleri daha karmaşık farmakokinetik, metabolizma, biyolojik uyumluluk ve biyoeşdeğerlik çalışmalarıdır. Bu araştırmalarda, deneyin istatistiksel gücünü maksimize etmek için sık sık çapraz (crossover) araştırma tasarımları kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda bir plasebo kontrol grubu ve farklı dozda birkaç test ilacı karşılaştırılır. Faz-I'deki araştırmalarda, uygun araştırma tasarımı yapılmış çapraz çalışmalar yaygın olarak kabul edilen yaklaşımlardır, çünkü öncü etki ölçümleri; biyolojik örneklerde ilaç ve metabolit konsantrasyonlarından, psikopatolojiden ve belirti şiddetinden daha az etkilenmektedir (1,8,10,13).

Faz-II: Yeni bir psikotrop ilacın faz-II araştırmaları da iki aşamada gerçekleştirilir: başlangıç faz-II ve geç faz-II çalışmaları olmak üzere. Bir psikotrop ilacın başlangıç faz-I deneyleri, güvenlik ve tolerans çalışmaları-

nı takiben sınırlı sayıdaki hasta ya da ilgili sendromlara sahip hastalar üzerinde yapılan açık tedavi çalışmalarıyla devam edilmektedir. Genellikle, özel bir araştırma ünitesinde yatırılarak ve deneyimli araştırmacılar tarafından sıkı takibi yapılan hastalara uygulanmaktadır. Bu gibi deneylerde en büyük amaç hastalarda ilacın güvenliğini ve tolere edilebilirliğini görmektir. Toler edilebilirlik için doz oranı, belli etkiyi görmek ve psikiyatrik hastalıklar ya da belirtiler için verilen ilacın potansiyel terapötik aktivitesinin bazı birincil göstergelerini gözlemlemektir (1,6,10,13).

Erken faz-II deneyleri sınırlı sayıda hasta örneğinde ve çok çeşitli hastalık ya da tedaviye dirençli hastalar üzerinde yapılmaktadır. Bilindiği gibi bu grup hastalarda da psikotropoların etkililiği düşüktür. Dolayısıyla erken faz-II deneylerinde bir zayıf etki problemi adeta kural gibidir. Erken faz-II açık çalışmalarının bu kısıtlılığından dolayı, hasta örneğinde terapötik faydalarının kanıtları için plasebo kontrollü randomize klinik denemelere güvenilmektedir.

MSS ilaçlarının faz-II gelişiminin başında yapılan plasebo kontrollü randomize klinik denemelerdeki başarısızlığın bir diğer nedeni de, ilaçla tedavinin aşamaları boyunca araştırmacıların uymak zorunda oldukları dünyaca ünlü katı kurallarıyla tanınan, ABD'in ilaç ruhsatlarını veren kuruluşu Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) gibi, her ülkenin kendi otoritelerinin, katı kuralları ve kısıtlamaları olabilir (1,6-8).

Bireysel araştırmacılar yeni endikasyon araştırması (YEA) çalışmasını farklı bir çalışma olarak uygularlar. YEA ile, herhangi bir endikasyon için ruhsat almış ilaçların, yeni ve onaylanmamış endikasyonlar için klinik karşılaştırmaları yapılmaktadır. FDA, bu çalışmalar için daha az kısıtlamalar uygulamaktadır. Pazarlanan ürün için bireysel YEA uygulamalarındaki işlemler konusunda sponsor şirketler de daha az özenlidir. Bu aşamadaki kritik gereksinim, terapötik dozu (minimal etkiyi ve maksimum tolere edilebilir dozu) içeren tahmini yapmaktır (10,13).

Faz-III: Faz-III evresine ulaşılmış ilaçlarla, hasta örnekleminde yapılan randomize klinik denemelerin temel amacı, ilacın etkisi ve güvenilirliği konusunda sağlık otoritelerine olduğu gibi ilaç üreticilerine de kanıt sağlamaktır. Faz-III çekirdek çalışmalarında üç kol (three arm) standart klinik denemeler deney modeli olarak tercih edilmektedir. ABD'de faz-III deneylerinde, FDA tarafından 'audit' denetiminde yapılmış en az net pozitif etkililiği gösterilmiş iki klinik deneme yapılmadığı sürece o ilaç ruhsatlandırılmak üzere incelemeye alınmamaktadır. Faz-III çekirdek çalışmalarının araştırma tasarımı; hedef hasta örnekleminde ilacın klinik aktiviteleri, terapötik doz sınırı, güvenlik ve tolerans sınırı hakkında baştaki araştırmalar esnasında kazanılan bilgilerin uzantısına dayanmaktadır (1,6-8,10,13).

Faz-III etkililik deneylerinin çoğunda olumsuz ya da tektip sonuçların elde edildiği psikofarmakolojik araştırmalar nadir değildir. Başarısızlığın nedenleri arasın-

da ilk akla gelenler: klinik denemeye katılan hastalar, gözlemciler ve merkezlerin özelliklerinin farklı oluşu, hastalığın bizzat kendisinin heterojen karakterde oluşu gibi yüksek değişkenlik gösteren özelliklerle; geniş ilaç dışı tedavilerin etkisi, tedaviye uyumun iyi olmaması ve kötü çalışma icrası sayılabilir. Bundan dolayı iki ön çalışmaya ulaşma olasılığına sahip olmak için, en azından 4 temel randomize klinik deneme başarılmalıdır (10,12).

Çekirdek Faz-III çalışmalarının araştırma tasarımında araştırmacı istatistiksel yöntem ve örneklem boyutu seçiminde yüksek olasılıkla Tip II hatadan kaçınmak için çok fazlasıyla dikkat göstermelidir. Bilindiği gibi, bir doğru varsayımı reddetmek 'Tip I Hata' olarak adlandırılır. Hatalı bir varsayımın yanlış olarak kabulü ise 'Tip II Hata' dır (1).

Çalışma, araştırmacı önyargılarını azaltılması ve deneyin araştırmacı tarafından araştırma tasarımlarının değiştirilmesi ya da açıklanması hakkındaki sorunlardan dolayı üçlü-kör (triple blind) ile yürütülmektedir. Eğer tüm katılımcılar, araştırma ve klinik çalışanları (ve çalışmanın sponsoru, bir endüstri, tüm proje çalışanları) çalışma tamamen tamamlanıncaya ve tüm veriler veri dosyasına girene kadar randomizasyon zamanlaması ve tıbbi ilerlemelere kör ise, bu çalışma üçlü-kör tipinde bir çalışmadır (1,6-8,10,13).

Faz-III çalışmalarında yeterli ilerlemeyi sağlamak için hasta seçme kriterlerini iyi tanımlamak gerekir, ancak böylelikle bir ilacın klinik spektrumu doğru bir biçimde ortaya konulabilir. Aksaklıklar, yan etkiler için uygun tanısal kriterler olmalıdır ve hastalık belirtileri bildirilmelidir (1,6-8,10,13).

Sanılanın aksine, çoğu kez üretici firmalar hastalık belirtileri şiddetli olan hastalarla çalışmayı tercih etmektedirler. Çünkü, kliniği daha ağır seyreden hastalarda ilaç-plasebo farkını ayırt edebilmek daha net ve kolaydır. Ayrıca, psikiyatrik bozukluk olan hastalarda kesin ilaç etkisini göstermek çok zordur, çünkü tedavi esnasında olduğu gibi, ilaçsız dönemlerde de kendiliğinden iyileşmeler sıklıkla gözlenebilmektedir (1,6-8,10,12-14).

Genellikle araştırmacı hastasını tedaviden faydalanan ve tedaviyi tamamlayacak, diğer tıbbi bir hastalığı ve komorbid başka bir ruhsal bozukluğu olmayan, hedef ruhsal bozukluğun tanı ölçütlerini tam karşılayan hastalardan seçmelidir. Bu dikkatle seçilmiş hastaların toplam örneklemine rastgele (random) örnek olmadığı tartışılmasına rağmen, randomize klinik denemelerin tamamlanabilmesi için bunların yapılması gereklidir (1,6-8,10,13).

Faz-III randomize klinik denemelerin uygulanış şekli, ülkeye göre değişmektedir ve genellikle psikiyatri hastanelerinde yatan hastalar üzerinde yapılmaktadır. Hastanede tedavi daha güvenli olmasına rağmen, denek grubu psikiyatri kliniklerinde yatan hastalardan seçildiğinde, bazı hasta örnekleri psikotropik ilaçların randomize klinik denemeleri için uygun olmayabilmektedir. Çünkü, hastanede yatan hastalar daha önceden de değişik ilaçlarla tedavi edildiklerinden, sıklıkla teda-

viye dirençleri vardır. Bu faktörler tedavi tahminlerinde etkili olabilir. Aynı şekilde bu faktörler araştırma ya da standart ilaç ve bu gibi deneylerin sonuçlarının ve tedaviye cevapta örneklem ortalamasının tahmin edilmesini etkileyebilir. Bu yüzden kısmen iki kol araştırma tasarımı (yeni ilaca karşı standart ilaç deneyi) yapmak gerekir ki, bu çeşit randomize klinik denemeler genellikle çok sorunludur (1,6-8,10,13).

Yeni bir ilaçla standart bir ilacın karşılaştırmasının yapıldığı araştırma tasarımı çalışmalarında iki tedavinin karşılaştırılmasında geniş hasta örneklemi kullanılmaktadır. Ne yazık ki, bu gibi randomize klinik denemeler çok merkezli heterojen deneyler olarak tasarlanmaktadır. Bu araştırma tasarımı stratejileri de hem araştırmacı ve hem de standart ilaçların klinik etkilerine ulaşmada önemli metodolojik problemlere sahiptir. Bu tür randomize klinik denemelerde etkililikleri test edilen yeni ilaçların, etkililiği kanıtlanmış standart ilaçtan ayırt edilememe zorlukları vardır.

MSS ilaçlarının ruhsatlandırılmaları çoğunlukla 1500 ila 3000 hasta üzerinde yapılan etkililik ve emniyet çalışmalarının başarıyla tamamlanması sonunda gerçekleşir. Uzun dönem güvenlik çalışmalarında ise, MSS ilaçlarının uzun süreli kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek olası yan etki ve/veya advers etkileri belirlemek üzere, çoğunlukla 100 hasta 12 ay boyunca tedavi edilir, spesifik bir ilaca ve hastalığa bağlı olarak bir yıllık bir sürede binlerce veri ilacın onayına kadar toplanır.

Yaşlı hastalar metabolizma kapasitelerindeki fizyolojik yavaşlama nedeniyle MSS ilaçlarını çok yavaş metabolize ederler. Bu nedenle uzun süreli deneylerde bu hasta grubuyla çalışmada zorluklar vardır ve ayrıca yaşlılar daha sık nöropsikiyatrik hastalıklara sahiptirler ve bu hastalıkların belirtileri ile ilacın etkileri karışabilir. Bilindiği gibi, yine bu hastalarda diğer tıbbi hastalıklara da daha sık rastlanmaktadır dolayısıyla birden çok ilacı düzenli olarak almak zorundadırlar. Gerek nörolojik ve gerekse diğer tıbbi hastalıkları nedeniyle yaşlıların almak zorunda oldukları psikotropiklerden başka ilaçlarla psikotropik ilaçların etkileşimi de araştırmacılar için ayrı bir sorun alanı olmaktadır. Yaşlanmaya bağlı metabolizmalarındaki yavaşlama, nörolojik ve diğer tıbbi hastalıkları ve bunları tedavi için kullandıkları ilaçlara bağlı etkileşim sorunlarının yanında; yaşlı hastalarda, araştırmalara karşı motivasyon azlığı, araştırma kurallarına uyum sorunları ve araştırmaları daha sık terkediş gibi sebeplerden dolayı bu insanlar kontrollü ilaç araştırmalarının pazarlama öncesi evresinde çok az yer almaktadırlar. Yine bu nedenlerden dolayı çok yaşlı hastalar sıklıkla kör olmayan açık deneyler için uygun adaylardır (1,6-8,10,12,13).

Standart randomize klinik denemeler psikotropik ajanlarla ilgili yan etkiler (side effects) ile ters etki bildirimleri (adverse experiences)'nin saptanmasında ve ilgili psikotropun güvenlik profilini geliştirmede değerli bir tekniktir. Ters etki bildirimleri (TEB)'nin araştırılmasının nedeni ilacın güvenlik profilinin oluşturulmasının yanısıra, araştırılan bir ilacın tedavi çalışması eğiti-

mi esnasında oluşan tıbbi olaylar ya da gözlenen belirtileri yasal yünden incelenmesi içindir. Ruhsal hastalıkların doğası gereği birincil bozukluğun belirtileri tedavi sırasında ya dalgalanır ya da birçok vücut sisteminde somatik belirtiler veya işlevsel şikayetler (psişik belirtiler) olarak görülür. Bu yüzden klinik araştırmalar sırasında bireyde oluşan bir belirtinin ya da oluşan yan etkilerin nedenleri tam olarak anlaşılammaktadır. Bu nedenle TEB'nin meta analizleri ve ilgili plasebo kontrollü randomize klinik denemelerden gelen veriler bir psikotropun doğru yan etkilerinin profilini ortaya koymada yardımcı olurlar. Yeni bir ilacın plasebo ve standart ajanlar ile karşılaştırılması ilaçla ilişkili istenmeyen etki oranlarının öğrenilmesini sağlar. Çünkü, ilacın yan ve ters etkilerini hastalığın alta yatan belirtilerden ayırmak sıklıkla zordur. Bütün ters etki bildirimleri kör oranları ile kaydedilmelidir. Böylece TEB sıklığı ve şiddeti kontrol tedavilerinde görülen sıklık ve şiddetle karşılaştırılabilir. Bundan dolayı bütün veriler bilgisayarlara girilinceye kadar kör kalınması istenmektedir. Ciddi TEB saptandığında ilacın uygulaması hakkında (körlüğün kırılmasında) hastayı idare etmek için bilgilere hızla gereksinim vardır. Üçlü-kör çalışmalar yalnızca ilacın etkisini belirlemek için değil aynı zamanda ters etkilerin anlaşılmasında önyargısız olmasından dolayı da önemlidir (1,6-8,10,12,13).

Ruhsatlandırılmış ilaçlarla ilgili değerlendirmeler:

Son olarak bir ilacın ruhsatlandırılıp piyasaya verilmesi (faz 3b, 4, 5) çalışmalarına değinmek istiyoruz. Birkaç farklı yaklaşıma rağmen, ülkeden ülkeye satış sonrası verileri toplamak için araştırma tasarımı çalışmaları ve formal satış sonrası çalışmaları hakkındaki görüşler değişmektedir. Faz-II ile faz-III arasındaki sınır pek belirgin değildir. Çeşitli ülkelerde sağlık otoriteleri yeni ve daha kapsamlı klinik deneyler yapılarak başlangıç evrelerindeki (faz-II, III) uygulamaların tekrarını isterler. Böylece hasta popülasyonunu genişletme çalışmalarıyla ve ilaçlarla ilgili yeni deneyimler eklenmektedir. Bu çalışmalar faz-III b deneyleri olarak adlandırılmaktadır. Kısacası, bir ilaç ruhsatlandırıldığından sonraki zamanda da klinisyene değerli bilgiler sağlayabilir (1,6-8,10,13).

Yeni bir ilacın paketinin içine konmuş olan sınıflandırılmış talimatlar bir kaç binden belki on binlerce hastadan oluşan bir grup üzerinde gerçekleştirilmiş deneyleri yansıtır. Bu ön-ruhsatlandırma (pre-approval) aşamasının klinik deneyleri belirli sayıda ve sıklıkla homojen hastaları gerektirmektedir. Araştırma tasarımı çalışmalarında bir kısım kısıtlamalar, yazılı yönergeler

ile belirtilmektedir. Bu sınırlamalar arasında: hamile kadınlar, uzun dönem tedavi görenler, çocuklar, ilacın hedef hastalıktan başka bozukluklarda kullanımı sayılabilir (1,6-8,10,12,13).

İlaç firmaları tarafından desteklenen satış sonrası (postmarketing) faz-IV çalışmaları, artarak devam etmektedir. Bu çalışmalar da günlük klinik uygulamada o psikotrop ilaçla ilgili değişik koşullar altında elde edilmiş değerli bilgiler verir. Buna ek olarak yine ilaç firmaları tarafından desteklenen farmakoepidemiolojik çalışmalar (faz-V çalışmaları) da halk sağlığı ve koruyucu hekimlik ve birinci basamak sağlık hizmetleri ve 'maliyet/fayda' (cost/effectiveness) araştırmaları açısından önemlidir.

Yeni bir ilaçla ilgili ruhsat sonrası ilk yıllarda da yanıtlanamayan sorular bulunabilir. Nitekim, son birkaç yılda daha çok diğer dünya ülkelerinde görülen ilaç ters etkilerinden ve bu ilaçları üreten firmaların duyarlılığından dolayı ülkemizde de yıllarca kullanılmış bir takım ilaçlar (amineptin, nimesulid gibi) toplatılıp tedaviden çekilmiştir. Böylece tüm dünyadan gelen advers etki raporlarıyla genişleyen güvenlik veritabanı da kendiliğinden oluşmaktadır. Bu yüzden sonunda faz-IV araştırmaları giderek pratik uygulamayı da yapan akademisyenlerin ve klinik araştırmacıların ilgilendikleri bir alan olmaya başlamaktadır. Yine bu nedenle yerel destekli araştırma ve yayınlar, klinik önemi olan sorun ve konuların ana adresidir ve hem araştırmacılar ve hem de ilaç firmaları tarafından desteklenmelidir (1,6-8,10,12,13).

Sonuç:

Sonuç olarak, bir yandan son birkaç yıl içerisinde diğer ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de, uluslararası dev ilaç şirketlerinin psikotrop ilaçlarıyla ilgili yapılmaya başlayan faz-III çalışmalarıyla yeni bir aşamaya girilmiş bulunmaktadır. Bu yazıyla, bir yandan bu aşamaya uyum sağlamak için neler yapılabileceği konusunu ilgili herkesle paylaşmak isterken; diğer yandan da gerek uzmanlık tezleri ve gerekse bilimsel yayın amacıyla yapılan ve büyük emek ve kaynak harcanan psikofarmakoloji alanındaki klinik araştırmalarda gördüğümüz ve bu nedenle bu çalışmaların yayınlanmasına engel olan küçük hataları gündeme getirmek ve psikofarmakoloji alanında araştırma yapan meslektaşlarımızın dikkatlerini çekmek istedik. Psikotrop ilaçların klinik etkilerinin değerlendirilmesi konusundaki okumuş olduğunuz bu genel nitelikteki bu yazıdan başka, bundan sonraki yazılarda da psikiyatrik bozuklukların her birinde psikotrop ilaçlarla yapılan klinik denemelerle ilgili temel konuları ve bu alandaki sorunsalları irdelemeyi düşünüyoruz.

Kaynaklar:

1. Laska EM, Klein DF, Lavori PW, Levine J, Robinson DS: Design issues fo the clinical evaluation of psychotropic drugs. In: Prien RF, Robinson DS, editors. Clinical evaluation of psychotropic drugs: principles and guidelines. New York, Raven Press Ltd., 1994:29-66.
2. Klerman GL, Weissman MM, Frank E, Kocsis JH, Markowitz JC, Montgomery S. Evaluating drug treatments of depressive disorders. In: Prien RF, Robinson DS, editors. Clinical evaluation of psychotropic drugs: principles and guidelines. New York, Raven Press Ltd., 1994:281-325.

3. Rickels K, Noyes R Jr, Robinson DS, Schweizer E, Uhlenhuth EH. Evaluating drug treatments of generalized anxiety disorder and adjustment disorders with anxious mood. In: Prien RF, Robinson DS, editors. *Clinical evaluation of psychotropic drugs: principles and guidelines*. New York, Raven Press Ltd., 1994:373-409.
4. Freeman C, Tyrer P. *Research methods in psychiatry*, 2nd edition. London, Gaskell, 1992.
5. Quitkin FM. Placebos, drug effects, and study design: a clinician guide. *Am J Psychiatry* 1999;156:829-836.
6. Benkert O, Maier W, Rickels K. *Methodology of the evaluation of psychotropic drugs*. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1990.
7. Grof P M, Akhter I, Campbell M, Gottfries CG. *Clinical evaluation of psychotropic drugs for psychiatric disorders: principles and proposed guidelines*. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe and Huber Pub, 1993.
8. Klein DF, Thase ME, Endicott J, Adler L, Glick I, Kalali A, Leventer S, Mattes J, Ross P, Bystritsky A. Improving clinical trials: American Society of Clinical Psychopharmacology recommendations. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:272-278.
9. Faries DE, Heiligenstein JH, Tollefson GD, Potter WZ. The double-blind variable placebo lead-in period: results from two antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol*, 2001;21:561-568.
10. Rees WL, Healy D. The place of clinical trials in the development of psychopharmacology. *Hist Psychiatry* 1997;8:1-20.
11. Meyer FP. Psycho- and immunopharmacological factors relevant to selection of volunteers in clinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:300-310.
12. de Visser SJ, van der Post J, Pieters MS, Cohen AF, van Gerven JM. Biomarkers for the effects of antipsychotic drugs in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:119-32.
13. Stahl SM. Does evidence from clinical trials in psychopharmacology apply in clinical practice? *J Clin Psychiatry* 2001;62:6-7.
14. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2000:135-199.