



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu



Cilt: 4 Sayı: 4
Nisan 2017

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni



Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni, doktorlara ve diğer sağlık hizmet sunucularına ilaçlar ve tedavi stratejileri hakkında kapsamlı, karşılaştırmalı, güncel, güvenilir ve tarafsız bilgi sağlayarak ülkemizde ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.

www.akilciilac.gov.tr

<p>EDİTÖR Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL ÇALAMAK Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>	<p>YAYIN KURULU</p> <p>Dr. Hakkı GÜRSÖZ Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kurum Başkanı</p> <p>Dr. Ali ALKAN Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kurum Başkan Yardımcısı</p> <p>Ecz. Mesil AKSOY Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanı</p> <p>Prof. Dr. Ahmet AKICI Marmara Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji AD</p> <p>Dr. Dyt. Pınar GÖBEL Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p>Dr. Ecz. Melda KEÇİK Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p>Ecz. Emre Umut GÜRPINAR Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p>Uzm. Dr. Fatma İŞLİ Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p>Uzm. Dr. Ali Boray BAŞCI Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>
<p>ÇEVİREN Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL ÇALAMAK Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>	
<p>DÜZELTMEN Uzm. Dr. Kubilay ORANSAY İzmir İl Sağlık Müdürlüğü</p>	
<p>BİLİMSEL DANIŞMA KURULU Prof. Dr. Ayşe GELAL Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji AD</p>	

İLETİŞİM ADRESİ: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5 PK 06520
Çankaya/ANKARA

Tel:+90 (312) 218 30 00 F:+90 (0312) 218 34 60

Soru ve önerilerinizi akilci.ilac@titck.gov.tr e-posta adresine gönderebilirsiniz.

İÇİNDEKİLER

Editörün Ön Sözü.....3

Pediyatrik Farmakokinetik ve İlaç Dozları.....4

Kate O'Hara (*Aust Prescr 2016;39:208–10*)

EDİTÖRÜN ÖN SÖZÜ

Farklı yaştaki çocuklar için yapılmış farmakokinetik çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Üstelik 18 yaşından yenidoğan dönemine doğru inildikçe bu ihtiyaç daha da belirginleşmektedir. Bu durum, değişik yaş gruplarının herhangi birisinde karşılaşılabilecek bir çocuğa reçeteleme yapılırken optimum dozun ne olduğunun bilinmesini güçleştirebilmektedir. Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin Nisan 2017 sayısında çevirisi yapılmış olan makalede, pediyatrik ilaç dozlarının ayarlanmasında dikkat edilmesi gereken hususlar ele alınmıştır.

PEDİYATRİK FARMAKOKİNETİK VE İLAÇ DOZLARI

(Australian Prescriber dergisinin izniyle orijinal metinden çevrilmiştir.)

Orijinal makaleye aşağıdaki bağlantı üzerinden ulaşılabilir.

Kate O'Hara (Aust Prescr 2016;39:208–10)

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/paediatric-pharmacokinetics-and-drug-doses>

Özet

Çocuklarda, pek çok ilacın farmakokinetiği yetişkinlerle karşılaştırıldığında farklıdır. Emilim, dağılım, metabolizma ve atılımın farmakokinetik süreçleri büyüme ve gelişmeye bağlı olarak değişir.

Çocuklar için doğru dozların bulunması, farmakokinetik çalışmaların eksikliği nedeniyle karmaşıktır. Çocuk dozları, her zaman doğrudan yetişkin çalışmalarından ekstrapole edilemez.

Birçok pediatrik doz, çocuğun yaşı veya kilosuna göre değişir. Bunların çocuğa ve klinik yanıtı göre ayarlanması gerekebilir.

Doz hesaplamalarını kontrol etmek önemlidir. Hesaplanan çocukluk dozu, genellikle yetişkin dozunu aşmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: çocuk, doz, pediatri, populasyon farmakokinetiği

Giriş

Çocukların küçük yetişkinler olmadığı anlayışı bir süredir var olmakla birlikte, pediatrik dozların çoğu halen yetişkin çalışmalarından ekstrapole edilmektedir. Çocuklar, erken çocukluk döneminde farklı ilaçların farmakokinetiğini önemli ölçüde etkileyebilecek oranda büyüme ve gelişme gösterirler. Pediatrik klinik araştırmaların ve doz bilgilerinin eksikliği, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) ve Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından klinik gereksinimlerin olduğu alanlar olarak vurgulanmıştır ve artık yeni ilaçların değerlendirilmesinde daha fazla pediatrik veriye gereksinim bulunmaktadır.¹

Verilerin yokluğundan dolayı çocuklarda, özellikle de yenidoğanlarda birçok ilacın kullanımı, çoğunlukla endikasyon dışıdır. Endikasyon dışı ilaç kullanımı, özellikle iki yaşın altındaki hastalarda, artmış bir yan etki riski ile ilişkilendirilir.² Yenidoğanlarda gelişmede ve dolayısıyla ilaç metabolizmasında kısa süre içinde hızlı değişiklikler oluşmakta ve bu da dozun öngörülmesinde zorluk oluşturmaktadır. Bu nedenle yenidoğan çocuklarda farmakolojik etkilerin tahmin edilmesi özellikle zordur.^{3,4}

Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, farklı gelişim evrelerinde fizyolojideki farklılıkların anlaşılması (Tablo 1), doz rejimlerinin tasarlanmasına yardımcı olur. Valproat hepatotoksitesi ve tetrasiklin kaynaklı lekeli diş minesini veya lösemi için yapılan bazı tedavilerde görüldüğü gibi, çocuklarda görülen farklı ilaç etkileri toksik olabilmektedir.⁵ Geniş bir güvenlik aralığına sahip ilaçlar çocukları tedavi etmek için iyi seçeneklerdir, çünkü farmakokinetik değişikliklerin toksisite veya etkisizlik ile sonuçlanma olasılığı düşüktür. Gentamisin veya

fenitoin gibi dar güvenlik aralığına sahip ilaçlar için küçük değişiklikler bile ciddi toksisiteye neden olabilir. Tablo 2, çocuklarla yetişkinler arasındaki dozlama farklarının örneklerini göstermektedir.

Tablo 1 Çocukluk Yaş Sınıfları

Sınıf	Yaş
Yenidoğan	0-28 gün
Bebek	28 gün - 12 ay
Yeni yürümeye başlayan çocuk	12-23 ay
Okul öncesi çocuk	2-5 yaş
Okul çağı çocuk	6-11 yaş
Ergen	12-18 yaş

Tablo 2 Pediyatrik Fizyolojinin Yaygın Kullanılan İlaçların Farmakokinetiği Üzerine Etkisi

İlaç	Farmakokinetik Fark	Etki
Gentamisin	Dağılım hacmi, çocukluk boyunca, vücut suyunun toplam yüzdesi ile birlikte azalır	Terapötik etkinin sağlanabilmesi için küçük çocuklarda daha yüksek mg/kg dozları kullanılır
Kodein	Azalan klirens ile birlikte morfine dönüşümün öngörülmesi zorlaşır	Birikme olması olası atar. Güvenlilik endişesi nedeni ile çocuklarda kullanımı önerilmez
Teofilin	Artan klirens	Bebeklerde ve çocuklarda daha yüksek mg/kg dozları gerekir
Fenitoin	Yüksek mide pH'sı ve azalan protein bağlanması nedeni ile bebeklerde azalan emilim	Düşük biyoyararlanım, ancak daha düşük protein bağlanması nedeniyle düşük serum konsantrasyonları gerekir
Benzil alkol (yaygın yardımcı madde)	Azalan klirens	Bebeklerde ölümcül 'nefes alamama sendromuna' neden olan birikme
Levetirasetam	Artan klirens	12 yaşına kadar olan hastalarda daha yüksek mg/kg dozu gerekir
Metilfenidat	Azalan klirens	Ergenlerle karşılaştırıldığında çocuklarda (6-12 yaş) daha düşük doz gerekir

Emilim

Bağırsak sıvılarının bileşimi ve bağırsak geçirgenliği çocukluk döneminde değişkenlik gösterir. Oral yoldan verilen ilaçların emilimi mide pH'ındaki değişimlerden etkilenir. Mide pH'sı bebeklik dönemi boyunca düşmeye başlayarak 2 yaşında erişkin değerlere ulaşır.⁶ Bebeklerde, yüzey alanı/hacim oranı daha büyük olduğu için deri emilimi yoluyla toksisite riski daha yüksektir ve ayrıca daha ince olan stratum corneum tabakası nedeniyle deriden daha fazla ilaç emilir.⁷ Bu durum, bebeklerde topikal anesteziplerle methemoglobinemi riskinin artmasının nedenini açıklar.⁸

Dağılım

Dağılım hacmi, çocukluk boyunca yağ ve su depolarındaki değişime bağlı olarak farklılık gösterir. Bebeklerde, hücre dışı su yüzdesi daha yüksektir ve vücut yağ depoları çocukluk dönemi süresince artar.

Dağılım hacmindeki değişiklikler, digoksinde görüldüğü gibi, doz aralığının ayarlanmasını gerektirecek şekilde ilacın yarı ömrünü değiştirebilir.

Obez çocuklara yönelik doz bilgileri sınırlıdır ve araştırma alanı olarak tanımlanmıştır. Obez çocuklarda dozlama, ideal vücut ağırlığı kullanılarak yapılabilir ve doz klinik etkiye göre ayarlanabilir. Dozu hesaplamak için gerçek ağırlık kullanılıyorsa, parasetamol gibi yağda dağılmayan ilaçlarla toksisite riski daha yüksektir.

Plazma proteinleri bebeklerde daha düşük konsantrasyonda bulunduğu için ilaçların proteinlere bağlanması azalmaktadır.⁷ Bu durum, sefazolin gibi proteinlere bağlanan ilaçların dağılımının artmasına ve tepe konsantrasyonlarının daha düşük olmasına neden olur.⁸

Metabolizma

İlaçların metabolizması, yetişkinler ve çocuklar arasındaki en karmaşık farklılıktır. Sitokrom P450 (CYP) enzimleri fetusta aktiftir. Enzim aktivitesi, preterm doğan bebeklerde görülen farklı enzim gelişme oranları ile gebeliğin son aşamalarında artmaya başlar.⁹ Enzim aktiviteleri yaşamın ilk birkaç ayında değişir, yaklaşık iki yılda erişkin düzeye veya bunun üzerine ulaşır.⁷ Hayatın ilk birkaç ayında çoğu enzimin aktivitesi artarken, CYP3A7 gibi bazı enzimlerin yerini CYP3A4 gibi (bu örnek için) diğer enzimler alır. Glukuronidasyon gibi metabolik süreçlerin gelişimi daha az netlik kazanmıştır, ancak tam aktivite elde edilmesi için bu süreçlerin en az üç yıl sürdüğü düşünülmektedir.⁹

Bebeklerdeki karaciğer kan akımı nispeten yüksek olabilir. Bu, özellikle propranolol gibi yüksek bir eliminasyon oranına sahip ilaçlar için ilk geçiş metabolizmasını etkileyebilir.

Atılım

Atılım, ilacın ve herhangi bir metabolitin vücuttan uzaklaştırılmasında önemli bir adımdır. Bu durum, zaman içinde gelişen etkili böbrek ve karaciğer fonksiyonuna dayanır. Preterm yenidoğanlarda, renal atılım yolları, term yenidoğanlardan daha yavaş gelişir.¹⁰ Glomerüler filtrasyon oranları yaklaşık iki yaşında erişkin düzeylerine ulaşır.¹¹

Dozlama ve Gelişim

Çocukların ve yenidoğanların küçük yetişkinler gibi tedavi edilmesi anlayışı kademeli olarak değişmiştir. Daha önceleri boyut ve gebelik yaşı ilaç klirensinin ana belirleyicileri olarak görülmüşse de bu durum, teker teker organların kapasitesi ve işlevleri ile biyokimyasal yolların gelişmesinin daha büyük önem taşıdığı görüşü ile yer değiştirmiştir.⁹ İlaç metabolizmasının ve klirens yollarının gelişimi fetusta başlar ve çocukluk boyunca devam eder.¹² FDA tarafından yapılan bir araştırmada, ilaçların pediatrik klirensinin erişkin değerlerine dayalı olarak öngörülmesinin farklı yöntemleri incelenmiş ve herhangi bir tahmin yönteminin tek başına tüm ilaçlar veya yaş grupları için uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.⁴

Tamamen yaşa dayanan doz rejimleri genellikle yanlıştır ve yan etkilere, toksisiteye veya yetersiz klinik etkiye neden olabilir. Çocuklarda farklı yaş gruplarında yapılan yeterli farmakokinetik çalışmalar bulunmamaktadır.

Çocuklarda geleneksel farmakokinetik çalışmaların uygulanmasının zor olması ve etik değerler nedeni ile, çocuklarda doz bilgilerinin belirlenmesi zordur. Bu çalışmalar, zaman içinde çok miktarda kan alınmasını gerektirir. Bu da çocuklarda etik olarak kabul edilmez. Toplum farmakokinetik modellemesinin geliştirilmesi, çocuklara özgü doz bilgisinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır.¹³ Bu yeni yöntemler,

farmakokinetik çalışmaların yükünü azaltarak zaman içinde çocuklar için daha güvenli doz bilgilerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Geliştiriliyor olmasına karşın, doz tahmininin hiçbir matematiksel yöntemi, gerçek sonuçların, tahmini ölçümlerin ya da terapötik ilaç takibinin kullanıldığı klinik çalışmaların yerine geçemez.¹⁴

Vücut ağırlığına ve yüzey alanına dayalı dozlama rejimleri basittir ve çoğu klinik durumda kullanılır. Ancak, spesifik pediatrik verilerin olmaması nedeniyle, bu dozlama denklemleri genellikle yetişkin verilerine dayanır ve ilaç aktivitesi için çocuklarda boyut ve yaşa göre yaklaşık olarak ölçeklendirilir. Pediatrik büyüme ve gelişme doğrusal bir süreç değildir. Yalnız kilo bazında erişkin dozlardan ölçeklendirme yapılması, çocukluk döneminde ortaya çıkan gelişimsel süreçlerin tümü boyunca dozların belirlenmesinde yeterli değildir.⁷ Yetişkinlerle vücut yapısı ve organ fonksiyonları açısından benzerlik gösteren daha büyük çocuklar ve ergenlerde bu yöntem bir anlam ifade edebilirken, yeni yürümeye başlayan çocuklarda ve yenidoğanlarda bu yöntemin uygulanması çok anlamlı değildir.

Etkililiği ve güvenliliği değerlendirmek amacıyla klinik inceleme ile birlikte terapötik ilaç izlemesi yapılması, çocuklarda sadece güvenli ve etkili konsantrasyonlar hakkında bilgi varsa kullanılabilir. Terapötik ilaç izleminin yaygın olarak uygulandığı vankomisin için bile bu bilgi mevcut değildir.¹⁵ Çocuklarda antiepileptik ilaçların güvenli ve etkili konsantrasyonları hakkında daha fazla bilgi bulunmasına karşın, terapötik ilaç izleme ile, sodyum valproat kaynaklı hepatotoksisite gibi tüm olumsuz etkiler öngörülemez.

Uygulama Önerileri

Çocuklar için reçeteleme yapılırken pediatrik referans kaynağı kullanmakta yarar vardır. AMH Çocuk Doz El Kitabı (AMH Children's Dose Companion/AMH: Australian Medicines Handbook) gibi saygın bir doz referansı* kullanılabilir.¹⁶ Çoğu dozun mg/kg olarak verilmesi nedeniyle çocuğun ağırlığının bilinmesi önemlidir. Bazı durumlarda doz, ideal vücut ağırlığına dayanabilmektedir. Uzun süreli tedavi gören çocuklarda, çocuğun büyümesi nedeniyle doz ayarlamaları gerekebilir. **(Ç.N.: Hekimlerin; Türkiye'de ilaçların çocuk dozları için ilaçların Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış Kısa Ürün Bilgileri'ni kullanmaları en güvenilir ve doğru yol olacaktır)*

Özellikle bebeklerde yanlış dozda ilaç kullanımı, ciddi advers etkilere neden olabilir. Reçeteleyen hekim ve ilacı veren eczacı gibi iki kişinin, doz hesaplamalarını iki kez kontrol etmesi iyi bir uygulamadır. Genellikle hesaplanan doz yetişkin dozunu aşmamalıdır.

Önerilen doz, bazı çocuklar için en uygun doz olmayabilir. Klinik cevaba göre daha sonra doz ayarlaması yapılması gerekebilir.

Hesaplanmış dozun çocuğa güvenle uygulanabileceğinden emin olunmalıdır. Dozlar, ebeveynler ve bakıcılar tarafından doğru bir şekilde hesaplanabilmesi için yuvarlanabilir.

Sonuç

Çocuklarda farklı yaş gruplarında yapılan yeterli farmakokinetik çalışmalar bulunmamaktadır. Bu durum, bir çocuk için en uygun dozun ne olduğunun bilinmesini güçleştirebilir. Birçok doz çocuğun yaşı veya vücut ağırlığı temel alınarak hesaplanır. Bu, çocukluk gelişiminin farklı aşamalarında her zaman doğru sonuç vermez. Klinik yanıtı göre dozları ayarlamak gerekebilir.

Kaynaklar

1. Collier J. Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. Br J Clin Pharmacol 1999;48:5-8. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00983.x>
2. Baber N, Pritchard D. Dose estimation for children. Br J Clin Pharmacol 2003;56:489-93. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01901.x>
3. Allegaert K, Verbesselt R, Naulaers G, van den Anker JN, Rayyan M, Debeer A, et al. Developmental pharmacology: neonates are not just small adults... Acta Clin Belg 2008;63:16-24. <http://dx.doi.org/10.1179/acb.2008.003>
4. Mahmood I. Prediction of drug clearance in children from adults: a comparison of several allometric methods. Br J Clin Pharmacol 2006;61:545-57. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02622.x>
5. Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. Br J Clin Pharmacol 2005;59:670-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02445.x>
6. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Population pharmacokinetic analysis during the first 2 years of life: an overview. Clin Pharmacokinet 2012;51:787-98. <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-012-0015-8>
7. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003;349:1157-67. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra035092>
8. Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. Paediatr Anaesth 2014;24:30-8. <http://dx.doi.org/10.1111/pan.12176>
9. Warner A. Drug use in the neonate: interrelationships of pharmacokinetics, toxicity, and biochemical maturity. Clin Chem 1986;32:721-7.
10. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM, Lumbers ER. Extra-uterine renal growth in preterm infants: oligonephropathy and prematurity. Pediatr Nephrol 2013;28:1791-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2462-3>
11. Skinner A. Neonatal pharmacology. Anaesth Intensive Care Medicine 2008;9:99-103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2008.01.006>
12. McIntyre J, Choonara I. Drug toxicity in the neonate. Biol Neonate 2004;86:218-21. <http://dx.doi.org/10.1159/000079656>
13. Charles B. Population pharmacokinetics: an overview. Aust Prescr 2014;37:210-3. <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2014.078>

14. Björkman S. Prediction of cytochrome P450-mediated hepatic drug clearance in neonates, infants and children: how accurate are available scaling methods? Clin Pharmacokinet 2006;45:1-11. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200645010-00001>
15. Cole TS, Riordan A. Vancomycin dosing in children: what is the question? Arch Dis Child 2013;98:994-7. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304169>
16. AMH Children's Dose Companion. Adelaide: Australian Medicines Handbook; 2016.