



DERLEME/REVIEW

Farmakovijilansın Önemi: Sahte ve Standart Altı İlaçlar

Importance of Pharmacovigilance: Counterfeit and Substandard Drugs

Yusuf Karataş¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana Turkey

ABSTRACT

The scope of pharmacovigilance has expanded dramatically in recent years. In addition to the need of monitoring adverse drug reactions, it also involves counterfeit/substandard drugs, drug efficacy issues, misuse, and drug abuse. It is documented that among the drugs used for the therapy of patients with a high demand are counterfeited. All healthcare professionals (medical doctor/physicians, pharmacists, dentists, nurses, midwives, and paramedics) must raise awareness about counterfeit/substandard pharmaceuticals, as well as promote preventive measures in this area. The purpose of this review was provide information about counterfeit and substandard drugs that may lead to an increase morbidity and mortality in humans. This article emphasizes the importance of a pharmacovigilance system to combat hazardous effects of counterfeit/substandard drugs on public health.

Keywords: Pharmacovigilance, counterfeit drug, substandard drug, healthcare professionals

ÖZET

Farmakovijilansın kapsamı son yıllarda önemli ölçüde genişlemiştir. Advers ilaç reaksiyonlarının önemi ve izlenmesine ilaveten sahte/standart altı ilaçları, ilaçların etkinliğinin eksikliğini, yanlış kullanımı, ilacın kötüye kullanımını da içermektedir. Hastaların tedavisinde kullanılan yüksek oranda talep edilen ilaçların ve pahalı ilaçların sahtelerinin yapıldığı belirtilmektedir. Tüm sağlık çalışanlarının (tıp doktorları, eczacılar, diş hekimleri, hemşireler, ebeler ve paramedikler), sahte/standart altı ilaçları vd. farkındalıklarının artırılması ve bu konuda önleyici çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu derlemenin amacı, insanlarda morbidite ve mortalitede artışa yol açabilecek sahte ve standart altı ilaçlar hakkında bilgi vermektir. Bu derleme, sahte/standart altı ilaçların halk sağlığı üzerindeki zararlı etkileriyle mücadele etmek için farmakovijilans sisteminin önemini vurgulamaktadır

Anahtar kelimeler: Farmakovijilans, sahte ilaç, standart altı ilaç, sağlık çalışanları

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlığı; “Sağlık, yalnızca hastalık ve sakatlığın olmamasının yanında, fiziksel, zihinsel ve sosyal olarak tam bir iyilik olmasıdır” şeklinde açıklamaktadır. DSÖ ayrıca sağlığın din, ırk, siyasi görüş, ekonomik veya sosyal durum ayırımı olmadan temel bir hak olduğunu da belirtmektedir¹.

DSÖ'nün tanımlamasına göre, Farmakovijilans (FV), ilaç kullanımıyla ortaya çıkabilen advers etkilerin izlenmesi, tespit edilmesi, değerlendirilmesi, önlenmesi ve bu etkilerin gerçekten ilacın alınması ile nedensel ilişkisinin olup olmadığını araştıran bir bilim dalı olduğu ifade edilmektedir. FV'nin kapsamı son yıllarda önemli ölçüde genişlemiştir ve advers ilaç reaksiyonlarını (AİR), ilaç hatalarını, sahte/standart altı ilaçları, ilaçların etkinliğinin eksikliğini, yanlış kullanımını, ilacın kötüye kullanımını ve/veya ilaç etkileşimlerini içermektedir. Bitkisel ilaçlar, diğer geleneksel ve tamamlayıcı ilaçlar, biyolojik ajanlar, aşular, kan ürünleri ve muhtemelen tıbbi cihazlar FV ile değerlendirilen ürünler arasında yer aldığı bildirilmektedir²⁻⁴. Tüm sağlık çalışanları (tıp doktorları, eczacılar, diş hekimleri, hemşireler, ebeler ve paramedikler), şüpheli ve ciddi AİR'leri, sahte ilaçları vd. bildirmede birincil derecede sorumludurlar^{3,5}. Sahte ilaç, esas ilacın menşesini, orijinalliğini veya etkinliğini aldatıcı bir şekilde temsil etme amacıyla üretilen ve satılan bir ilaç veya farmasötik üründür. Uygun olmayan miktarlarda aktif madde içerebilir veya hiç içermeyebilir, vücutta uygun olmayan şekilde işlenebilir (örn. vücut tarafından emilme), zararlı olabilecek veya olmayabilecek, etikette belirtilmeyen bileşenler içerebilir veya hatalı, sahte ambalaj ve etiketlerle teslim edilebilir. Bu aynı zamanda raf ömrünü doldurmuş ancak son kullanma tarihi veya üretim tarihi değiştirilmiş olarak satılan ilaçları da içerir⁶.



British Medical Journal'de, kloroform inhalasyonuna bağlı oluşan ölümler, advers etkilere yol açan bir güvenlik sorununun ilk örneği olarak 1877'de yayınlamıştır^{3,7}. Sahte ilaçlar ile ilgili diğer örnekler; 1600'lü yıllarda, Kınakına kabuğu gibi sahte şifalı bitkiler, 1800'lü yıllarda sahte kinin vakaları ve 1948'de savaş sonrası Viyana'da sahte penisilin tespit edilmiştir. Bu duruma DSÖ, ilk kez 1958'de değinmiştir ve 1980'lerde sorun büyük tehdit haline gelmeye başlayınca sahte ilaçlarla resmi olarak mücadele etmeye başlamıştır⁸. DSÖ'nün sahte ilaçları: "Sahte ilaç, kimlik ve/veya kaynak açısından kasıtlı ve hileli olarak yanlış etiketlenen ilaçtır. Sahtecilik hem orijinal hem de jenerik ilaçlar için geçerli olabilir ve sahte ilaçlar, doğru veya yanlış içerikli, etken madde yerine başka madde konulması, eksik etken maddeli veya sahte ambalajlı ürünleri içerebilir." olarak tanımlanmaktadır⁹. Sahte ilaç endüstrisi, küresel ekonominin en kârlı karaborsalarından birisi olduğu ve yıllık kârın 75 ila 200 milyar dolar arasında değiştiğine inanılmaktadır. DSÖ, 2010 yılı itibarıyla dünyadaki ilaç arzının %14'ünden fazlasının potansiyel olarak sahte olduğunu tahmin etmektedir. Sahte ilaçların yaygın şekilde yayılmasıyla doğal olarak, halk sağlığı ve güvenliği açısından bariz olumsuz etkilerinin yanı sıra, karaborsa ilaç ticareti de dünyanın en tehlikeli ve zarar verici ticaretlerinden biri olduğu belirtilmektedir¹⁰.

Tüm sağlık çalışanları hastalarla yakın temasa sahiptir ve ayrıca hastaların sağlığı ile ilgili sürekli gözetiminden sorumludur. Sahte ilaçların farkındalığı artması, AİR raporlaması tüm sağlık çalışanları için multidisipliner bir görevdir ve daha iyi hasta sağlığı için önem arz etmektedir. Sağlık çalışanları, Türkiye de dâhil olmak üzere küresel olarak ilaçların sorumlusu ve FV sisteminin bir parçasıdır. Sahte ve standart altı ilaçlar konusunda da uyanık olmak gerekmektedir. İnsan sağlığı üzerinde morbidite ve/veya mortalite artışına yol açabilecek sahte ve standart altı ilaçlar konusunda hem dikkat çekmek ve hem de bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Normal ilaç

İlaç, canlı bir organizmaya uygulandığında biyolojik bir etki yaratan, besin maddesi veya temel diyet bileşeni dışında, yapısı bilinen bir kimyasal madde olarak tanımlanabilir. İlaçlar, bitkilerden, hayvanlardan, sentetik kimyasallar veya genetik mühendisliği ürünleri olarak elde edilirler. İlaçlar, kullanımlarını daha kolay hale getirmek için genellikle aktif ilacın yanı sıra ekspiyan maddeleri de (tatlandırıcılar, çözücüler, absorpsiyonu kolaylaştırıcılar vb.) içerirler¹¹.

Sahte ilaç

Tüm dünyada son yıllarda artan sayıda sahte ilacın ilaç pazarına girdiği belirtilmiştir. Sahte ilaçlar tedaviye direnç, hastalık, sakatlık ve hatta ölüme yol açabilecek ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Türkiye'de son dönemde diğer ülkelerde görülen, sahte bir kanser ilacının ortaya çıktığı açıklanmıştır. DSÖ, birçok ülke ve ülkemizde de tespit edilen sahte ICLUSIG (Ponatinib) ilacı hakkında tıbbi ürün uyarısında bulunmuştur.



Şekil 1. DSÖ'nün tıbbi ürün uyarısında bulunduğu sahte ilaç örneği.

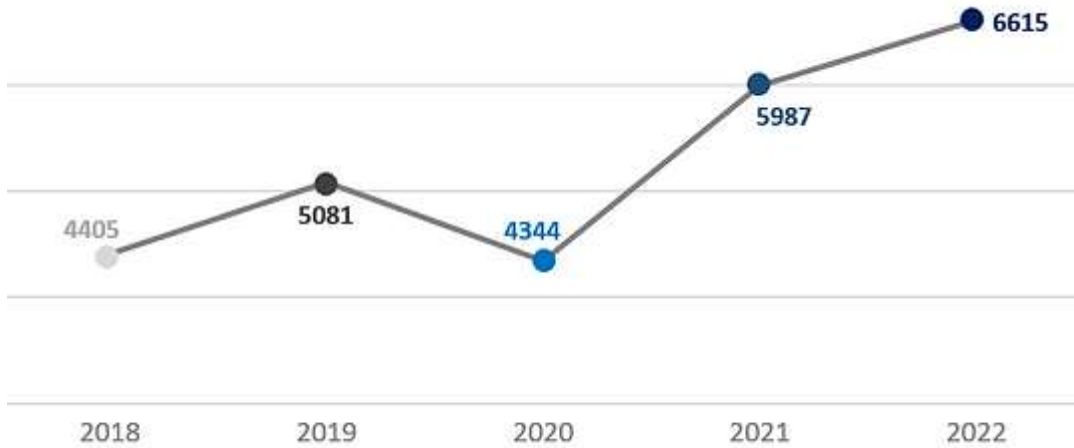
Bilgiler <https://www.who.int/news/item/01-02-2019-medical-product-alert-n-2-2019>'den alınmıştır.

DSÖ, bu sahte ilacın laboratuvar analizinde, ürünün Ponatinib (<https://www.who.int/news/item/01-02-2019-medical-product-alert-n-2-2019>) (Şekil 1) içermediğini, bunun yerine parasetamol içerdiği doğrulanarak, bu sahte ürünlerden etkilenmesi muhtemel ülkelerin daha dikkatli olunmasını önermiştir. Hastanelerin, sağlık merkezlerinin, toptancıların, dağıtıcıların, eczanelerin ve diğer tıbbi ürün sağlayıcılarının daha fazla dikkat göstermesi gerektiği söylenmiştir¹²⁻¹⁵. Sahte ilaçlar, hastaların kullandığı ilaçlar içerisinde özellikle çok fazla talep edilen ve pahalı ilaçların sahtelerinin yapıldığı ilaçlar olarak ifade edilmektedir. Daha çok, kemoterapötikler, antibiyotikler, anti-malaryaller, anti-viraller, hipnotik, sedatif veya antipsikotikler, aşular, hormon içeren steroidler, erektil disfonksiyonu tedavi eden ilaçlar, zayıflama ilaçları ve analjezikler olarak belirtilmiştir¹⁶. Başka bir çalışmada “epoetin” şişelerinin şehrin musluk suyundan doldurulduğu, normal salinle doldurulmuş “Remdesivir” ampulleri, “orlistat” yerine sibutramin konulması ve etilen glikol (antifiriz) ile karıştırılmış sahte öksürük şuruplarından bahsedilmektedir. Farmasötik Güvenlik Enstitüsü (The Pharmaceutical Security Institute- <https://www.psi-inc.org/>) 2022 yılında ele geçirilen sahte ilaçların yaklaşık olarak ilk beş tedavi kategorisindeki oranlarını sunmuştur (Tablo 1)^{8,16}.

Tablo 1. 2022 yılında farklı tedavi kategorilerinde sahtecilik olayları. Bilgiler <https://www.psi-inc.org/therapeutic-categories>'den alınmıştır.

Tedavi Kategorileri	2022 yılı oranları
Genito-üriner	% 32 (543)
Santral sinir sistemi	% 31 (507)
Anti-infektif	% 14 (232)
Sitotoksik ilaçlar	% 13 (210)
Kas-iskelet sistemi	% 10 (169)

Farmasötik Güvenlik Enstitüsü, yirmi bir yıl boyunca sahtecilik, yasa dışı yanıtma ve hırsızlık olaylarına ilişkin verileri toplamıştır. Son beş yılın yıllık toplamaları aşağıdaki çizgi grafikte gösterilmektedir (Şekil 2). Şekil 2 de 2022'de 6.615 farmasötik suç olayının yaşandığını ve sahtecilik olaylarının 2021'den bu yana yüzde on (+%10) arttığını belirtmiştir¹⁷.



Şekil 2. Farmasötik Güvenlik Enstitüsü'nün son beş yıllık sahtecilik olay toplamları. Bilgiler <https://www.psi-inc.org/therapeutic-categories>'den alınmıştır.

Farmasötik Güvenlik Enstitüsü, kabaca oluşturulan bölgesel kategorilerin takip edildiği, bu kategorilerin olay verileri dünyanın yedi bölgesine göre analiz edildiği ifade edilmektedir. Enstitü, 5.987 farmasötik suç vakasında şunları tespit etmiştir: Dünya çapındaki olay toplamında yüzde onluk bir artış (+%10), yedi bölgenin tamamında 2022'de yeni olaylarda artış yaşandığı sunulmuştur. 141 ülkenin sahte ilaç suçlarından etkilendiği söylenmiştir. Bu bölgeler suç oranları sırasıyla; Kuzey Amerika 3029, Asya-pasifik 1738, Latin Amerika 934, Yakın Doğu 825, Avrasya 650, Avrupa 278, Afrika 185'dir¹⁷.

Standart Altı ilaç

DSÖ Standart altı ilacı, "Ruhsatlarındaki kendileri için belirlenen kalite ölçümlerini ve kalite standartlarını karşılamayan ilaçlar" olarak tanımlamaktadır. Standart altı ve sahte ilaçlar, düşük gelirli ve düşük-orta gelirli ülkelerde görülen bir sorun olduğu, sistematik bir çalışmaya göre, bu ilaçların ortalama yaygınlığının %28,5 olarak belirlendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada araştırılan ilaçların kalitesiyle ilgili en büyük sorunun etken maddenin yetersiz miktarda olması olarak açıklanmıştır. İngiltere, Kanada gibi yüksek gelirli ülkelerde yapılan araştırmalarda kontaminasyon (kirlenme) ve stabilite sorunlarının önemli sorunlar olduğu, hem Kanada'da hem de İngiltere de zamanla artan sayıda standart altı ilaç tespit edildiği ifade edilmiştir. Standart altı ilaçların klinik etkisi bilinmemekle beraber, Pakistan'daki tek bir hastanede 120'den fazla ölümün kontamine ilaçlardan kaynaklandığı ve Amerika Birleşik devletleri'nde kontamine metilprednizolon kullanımının ardından 700'den fazla hastada mantar enfeksiyonu geliştiği ve bu enfeksiyondan en az 61 kişinin ölümü bu enfeksiyondan kaynaklandığı belirtilmiştir 18-21. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından "Sahte, Kaçak veya Yasal Tedarik Zinciri Dışına Çıkışmış İlaçlar Hakkında Kılavuz" yayımlanmıştır²².

Sonuç

Sahte/standart altı ilaçlar evrensel bir sorundur ve çeşitli ülkelerde belgelenmiştir. Sahte/standart altı ilaçlar konusunda uyanık olmak gerekir. Tüm sağlık çalışanları bu sorunun üstesinden gelme de önemli bir rol oynayabilir. Farmakovijilans bir ilaç izleme programıdır ve sahte/standart altı ilaçlarla ilgili herhangi bir tehlikeliden kaçınmak için uygulanmalıdır. Ayrıca, hasta sağlığı bakımından sahte/standart altı ilaçlar AİR olarak raporlaması konusunda farkındalığın artırılması gerekir. Bu sorunu daha fazla araştırmak için çeşitli popülasyonlar arasında sahte/standart altı ilaçlarla ilgili gelecekte çok merkezli farmakoepidemiolojik sürveyans çalışmaları yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. <https://www.who.int/data/gho/data/major-themes/health-and-well-being> 28.03.2024.
2. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. World Health Organization, 2006. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43384>.
3. Khan Z, Karataş Y, Rahman H. Adverse drug reactions reporting in Turkey and barriers: an urgent need for pharmacovigilance education. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:1-3.
4. World Health Organization Programme for International Drug Monitoring. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring. 2023. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/>.
5. World Health Organization. Ensuring medicines work safely for everyone. 2021. <https://www.who.int/news/item/02-11-2020-ensuring-medicines-work-safely-for-everyone>.
6. Wertheimer AI, Chaney NM, Santella T Counterfeit pharmaceuticals: current status and future projections. *J Am Pharm Assoc.* 2003; 43(6):710-8. doi:10.1331/154434503322642642.
7. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond).* 2016;16:481-85.
8. Pathak R., Gaur V., Sankrityayan H., Gogtay J. Tackling Counterfeit Drugs: The Challenges and Possibilities. *Pharmaceutical Medicine* <https://doi.org/10.1007/s4029002300468-w>.
9. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> 28.03.2024.
10. <https://gun.av.tr/insights/articles/comment-closing-the-gap-counterfeit-drugs-in-turkey#top> 28.03.2024.
11. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ. Rang And Dale's Pharmacology. 8th ed. London, Elsevier, 2016, pp 1-5.
12. Sipahi H., Peltekoglu K., Şencan N. Adverse effects of counterfeit drugs on public health İstanbul Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. İstanbul 2014; 44(1):89-99.
13. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iclusig> 28.03.2024.
14. World Health Organization <https://www.who.int/news/item/01-02-2019-medical-product-alert-n-2-2019> 28.03.2024.
15. <https://www.cumhuriyet.com.tr/turkiye/sahte-ilac-2021010> 28.03.2024.
16. <https://www.uspharmacist.com/article/counterfeit-meds> 28.03.2024.
17. <https://www.psi-inc.org/therapeutic-categories> 28.03.2024.
18. Substandard medicines: a greater problem than counterfeit medicines? | *BMJ Paediatrics Open* <https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/1/1/bmjpo-2017-000007>.
19. Johnston A., Holt DW. Substandard drugs: a potential crisis for public health, *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Aug; 78(2): 218–243. doi: 10.1111/bcp.12298.
20. World Health Organization <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> 30.03.2024.

21. Almuzaini T., Choonara I., Sammons H. Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2013;3:e002923.doi:10.1136/bmjopen-2013-002923.
22. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/announcement/SahteKaakveyaYasalTedarikZinciriDnakmlalarHakkndaKlavuz_65f3163e-2025-48cf-8b32-1c1e6e2146dd.pdf 01.04.2024.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Yusuf Karataş
Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
e- mail: ykaratas@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 01.04.2024**Kabul tarihi/ Accepted:** 24.05.2024