

## SUKRALFAT

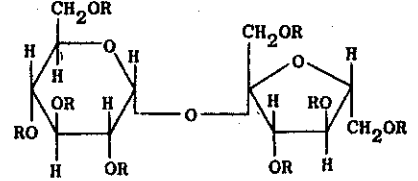
Ahmet EKİNCİ(\*)

Osman ÜZDEMİR(\*)

**M**ide ve duodenum ülserlerinin tedavisinde antasidler, antikolinergik ilaçlar, koloidal bismut bileşikleri, H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri, karbenoksalon ve sukralfat gibi bazı ilaçlar kullanılmaktadır(1,2). Son yıllarda mideden asit salgılanmasında H<sub>2</sub> reseptörlerinin rolünün anlaşılması ile yukarıdaki ilaçlardan simetidin ve ranitidin peptik ülser tedavisinde etkinlik kazandığı görülmektedir(3,4). H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinden başka peptik ülser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar ise midenin asit salgılamasını inhibe etmediği gibi asit nötralizasyonu da yapmadan genel olarak cytoprotective (sitoprotektif) etkileriyle olumlu sonuçlar vermektedir(2,5). Tedavideki etkinliği yanında yan tesirlerinin de az olması bu ilaçlara dikkatleri çeken bir başka nedendir. Bu grup ilaçlardan olan sukralfat bugün Japonya ve bazı Avrupa ülkelerinde peptik ülser tedavisinde kullanılmaktadır.

### KİMYASAL VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ:

Sukralfat, polialüminyum hidroksitin sülfatlanmış bir disakkarit olan sukroz oktakis (hidrojen sülfat) ile yaptığı bir kompleks tuzdur. Beyaz, amorf olan toz halindedir. Su, etanol ve kloroform da çözünmez. Seyreltik hidroklorik asit ve sodyum hidroksit çözeltilerinde çözünür (6-8). Açık formülü aşağıda görülmektedir.



### ETKİ MEKANİZMASI:

Sukralfat peptik ülser tedavisinde ülserleşmiş doku üzerinde mide asidinin, pepsin ve safra tuzlarının difüzyonuna engel olan bir tabaka meydana getirerek etkili olmaktadır. Ülser yüzeyindeki proteinden zengin eksüda ile birleşerek pepsine dayanıklı koruyucu özellikte bir kompleks yapar(9,13).

Mide asidinin salgılanmasını inhibe etmediği gibi önemli ölçüde asit nötralizasyonu da yapmaz(14,15). Sağlıklı kişilere önceden sukralfat verilmesiyle aspirinin mide mukozası harabiyeti yapmadığı saptanmıştır(16).

Sukralfatın sağlıklı dokuya oranla ülserli dokuya daha fazla affinitesi olduğu, mide veya duodenum ülseri olan hastalarda mide rezeksiyonu veya endoskopik biopsi sonucunda saptanmıştır(17,18).

### KLİNİKTE KULLANIMI:

Sukralfat mide ve duodenum ülserleri ösofajit ve gastrit tedavisinde kullanılmaktadır(19,25). Yapılan çalışmalardan özellikle duodenum ülserinde etkili olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca kontrollü klinik araştırmalarda plasebodan çok daha fazla

(\*) İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL.



etkili olduğu bildirilmiştir. Sukralfatın yetişkinlerde tavsiye edilen dozu günde 4 gramdır. Yemeklerden 1 saat önce veya yemeklerden 2 saat sonra ve yatmadan önce 1'er gram alınmalıdır. Sukralfat endoskopik ve radyolojik muayeneler ile ülserin iyileştiği saptanmaya kadar alınmalıdır. Eğer bu muayene yöntemleri ile kontrol etme olanağı yoksa tedaviye 8 hafta kadar devam edilmelidir. Mide ülserinde 6 hafta içinde şikayetleri azaltmıyorsa ilaç bırakılmamalıdır. Sukralfat ile tedaviye başlamadan önce ülser ile kanser arasında ayırıcı tanının kesin olarak saptanmış olması gereklidir.

## EMİLİM, AKİBET VE ATILIMI:

Ağız yolundan verilen sukralfatın mide barsak kanalından absorpsiyonu çok azdır(26). Emilen miktarın % 3-5 olduğu saptanmıştır(15). Sukralfat alınmasından sonra plazma alüminyum konsantrasyonu normal şahıslarda değişmemekte fakat üremili şahıslarda artmaktadır(27). Sağlıklı altı erkek denekte 1 gram radioaktif sukralfat verilmesinden dört gün sonra idrarda bulunan toplam radioaktivite oranının verilenin % 0.5-2.2 arasında olduğu saptanmıştır(28). Sukralfatın alınmasını takip eden ilk dört saatte idrarda atılımı maksimum seviyededir.

## TOKSİSİTE VE YAN ETKİLERİ:

Sukralfat kullanılmasıyla ilgili yan tesirler kabızlık, ağız kuruluğu, bulantı, midede şişkinlik hissi, baş dönmesi ve deri döküntüleridir(29,30). Bunların arasında kabızlık şikayeti en sık rastlanan yan tesirdir.

Peptik ülser tedavisinde kullanılması sonucunda 2298 hastanın sadece % 3.5 de yan tesire rastlanılmıştır(29). Plasebo kullanılarak yapılan bir başka çalışmada placebo grubunda % 12.1 yan tesir görülmesine karşılık sukralfat verilen hastalarda yan tesir oranı % 12.9 olarak bildirilmiştir(30). Sukralfat kullanılması bağış olarak ortaya çıkan yan tesirlerin az olmasının, ilacın gastrointestinal kanal-

dan çok az emilmesine bağlı olabileceği şeklinde düşünülmektedir.

Sukralfat böbrek fonksiyonlarında ciddi bozukluk olanlarda kullanılmamalıdır. Böyle durumlarda kanda alüminyum miktarının normal sınırların üzerine çıktığı saptanmıştır(27). Bu hastalarda ayrıca plazma fosfat seviyesi normal değerlerin altında bulunmuştur(31).

Deney hayvanlarıyla yapılan farmakolojik ve toksikolojik çalışmalarda sukralfatın herhangi bir akut toksik etkisine rastlanmamıştır(15). Sukralfat ile köpeklerde ve tavşanlarda yapılan çalışmalar sonucunda kan pıhtılaşmasına ve protrombin zamanına önemli bir etkisi olmadığı saptanmıştır(15). Yine aynı deney hayvanlarıyla yapılan farmakolojik çalışmalarda sukralfatın santral sinir sistemine herhangi bir etkisi saptanmamıştır(15).

Üremili hastalarda sukralfatın fosfat bağlanması dolaylı hipopotasemiye neden olduğu bildirilmiştir(31).

## DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİ:

Sukralfatın tedavide kullanılan bazı ilaçlarla etkileşmesine ilişkin literatürde çalışmalara rastlanılmıştır. Köpeklerde yapılan bir çalışmada sukralfat ve fenitoinin birlikte verilmesinin fenitoinin yararlanımını % 62 azalttığı bildirilmiştir(32). Sukralfatın, kinidin, propranolol ve aminofilinin absorpsiyonunu birlikte verilmeleri halinde etkilemediği fakat tetrasiklin ve digoxin'in emilimini azalttığı bildirilmiştir(32,33). Bu durumda sukralfat ile tetrasiklinin iki saat ara ile verilmesi gerekmektedir. Sukralfatın yapılan bazı hayvan deneylerinde safra tuzlarını adsorbe ettiği ve insanda pepsin aktivitesini düşürdüğü bildirilmiştir(14,34,35). Sukralfat ile warfarin arasında etkileşim sonucu, warfarin plazma düzeylerinin düştüğü ve bunun sonucunda protrombin zamanının kısaldığı bildirilmektedir(36).

## PREPARATLARI VE VERİLİŞ YOLLARI:

İlk kez Japonya'da geliştirilen ve kul-



lanılan sukralfat son yıllarda ABD, Güney Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde Ulcogaut, Antepsin, Ulsanic Iselpin, Ulcerban, Carafate, Ulcermin Sulcrate ve Ulcermin gibi değişik isimler altında piyasaya çıkarılmıştır. 1 gramlık tablet tipi preparatı yanında granüle halinde de mevcut olan sukralfatın ülkemizde de bir preparatı bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR:

1. Kayaalp, O. Rasyonel Tedavi Yö-nünden Tıbbi Farmakoloji, 2455-2468, 2. Baskı Nüve Matbaası, Ankara 1983.
2. Bowman, W.C., Rand, M.D. Text-book of Pharmacology 25.16-25.20, Blackwell Scientific Publications Oxford. 1980.
3. Langman, M.J.A. et al Br. Med. J. 2, 473-4 (1980).
4. Lishman, A.H., Record, C.O., J. Clin. Gastroenterol. 4, 421-4 (1982).
5. Sullivan, T.J., Med. Digest. 10, 5-11 (1984).
6. Martindale Ex'tra Pharmacopea, (1982).
7. The Merck Index, 9. Baskı. Merck and Co. Rahway (1976).
8. Nagashima, R., Yoshida, N. Arzneiw-Forsch./Drug Res. 29(11) 1668-1676 (1979).
9. Nagashima, R., Hirano, T., İbid. 30 (I) 80-84 (1980).
10. Nagashima, R. et al, ibid (30 (I) 84-88 (1980).
11. Nagashima, R., Hinohara, Y., Hirano T. ibid 30(I) 88-91 (1980).
12. Nagashima R., Journal of clinical Gastroenterology 3 (Suppl. 2) 117-127 (1981).
13. Steiner et al., Arzneimittel-Forschung/Drug Research 32, 512-518 (1982).
14. Borella L.E., Seethaler K., Lippman W., ibid 29(1). 793-798 (1979).
15. Brogden, R.N., et al., Drugs 27, 194-209 (1984).
16. Tesler, M.A., Lim, E.S., J. of Clinical Gastroenterology 3 (Suppl 2) 175-179 (1981).
17. Sasaki, H. et al., Scandinavian J. of Gastroenterology 18 (Suppl 83) 13-14 (1983).
18. Gakazawa, S. Nagashima, R. Sam-loff, I.M., Digestive Diseases and Science 26, 297-300 (1981).
19. Pop., P. et al., Scandinavian J. of Gastroenterology 18 (Suppl 83) 43-47 (1983).
20. Lahtinen, J. et al., İbid. 18 (Suppl. 83) 49-51 (1983).
21. Sung, J.L. et al., İbid, 18 (Suppl. 83) 21-24 (1983).
22. Hollander, D., İbid, 18 (Suppl. 83) 25-30 (1983).
23. Kairaluoma, M.I. 18 (Suppl. 86) 35 (1983).
24. Laitineu, S., İbid. 18 (Suppl. 86) 43 (1983 b).
25. Guslandi, M. et al., Acta Therapeu-tica 7, 269-274 (1981).
26. Kinoshita, H. et al., Research Com-munications in Chemical Pathology and Pharmacology 35, 515-518 (1982).
27. Leung, A. et al., British Medical Journal 286, 1379-1381 (1983).
28. Giesing, D., Lonsaon R, Runseu, D. Gastroenterology 82, 1066 (1982).
29. Ishimori, A.J. of Clinical gastro-enterology 3 (Suppl. 2) 169-173 (1981).
30. Me. Hardy, G.G., İbid 3 (Suppl. 2) 147-162 (1981).
31. Sherman, R.A. et al., American J. of Gastroenterology 78, 210-211 (1983).
32. Lacz, J.P. et al., Gastroenterology 82 (No 5 part 2) 1108 (1982).
33. Giesing, D.H. et al., İbid. 84 (No 5 part 2) 1165 (1983).
34. Masuda, M. et al., Diagnosis and Therapy 23, 93-98 (1970).
35. Gaspary, W.F., Duodenal Ulcer, Gastric Ulcer Sucralfate A new The-rapeutic Concept. pp 32-88. Urband Schwarzenberg, Baltimore 1981 a. Mungall et al., Annals of Internal Medicine 98(4) 557 (1983).