

# Farmakokinetika thiosulfátu sodného u hemodialyzovaných pacientů

Farese S, Stauffer E, Kalicki R, et al. Sodium thiosulfate pharmacokinetics in hemodialysis patients and healthy volunteers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1447–1455.

**T**ématem článku je stanovení farmakokinetiky thiosulfátu sodného (STS, sodium thiosulfate) u hemodialyzovaných pacientů. Toto téma je aktuální, neboť STS se dnes již běžně podává u těžkých forem kalcifylaxe u pacientů v dialyzačním programu (Cicone, 2004), a přitom kinetické studie během hemodialýzy ani v mezidialyzačním období dosud provedeny nebyly, tj. schéma podávání léku je empirické.

Studováno bylo 10 chronicky hemodialyzovaných osob (HD), jimž byl STS podáván intravenózně celkem dvakrát, jedenkrát během hemodialýzy (ihned po zahájení druhé HD v týdnu) a jedenkrát v době mimo dialýzu (těsně po první hemodialýze v týdnu). Podaná dávka byla 8 g v 50 ml fyziologického roztoku, podaná během osmi minut. Dále bylo studováno devět zdravých dobrovolníků (kontrolní skupina), kteří STS dostali jednorázově intravenózně a jednorázově *per os*. Koncentrace STS v séru byla měřena specifickou a velmi citlivou chromatografickou metodou (HPLC).

Bazální koncentrace STS u zdravých dobrovolníků před podáním přípravku byla 5,5  $\mu\text{mol/l}$  (SD 1,82), u dialyzovaných osob mírně vyšší (v průměru 7,1  $\mu\text{mol/l}$ ). Při první HD v týdnu, tj. bez podání STS, nebyl zjištěn rozdíl v koncentracích před a po HD (6,6 vs. 6,2  $\mu\text{mol/l}$ ), což znamená, že STS se v organismu kontinuálně tvoří. Tato tvorba byla u HD pacientů na podkladě změřených koncentrací v čase kalkulována na hodnotu 14,6 nmol/min/kg.

Renální vylučování u zdravých dobrovolníků bylo vysoké (1,86 ml/s/kg) a korespondovalo s funkcí ledvin. Kromě renální eliminace byl STS významně vylučován i non-renálně. Tato non-renální eliminace byla u zdravých dobrovolníků vyšší než u HD pacientů a představovala přibližně 50 % celkové eliminace. Významnou non-renální eliminaci potvrdila i skutečnost, že i když STS byl podán po ukončení první HD v týdnu, hodnota v krvi před druhou HD v týdnu byla jen nepatrně navýšena, a to přesto,

že většina pacientů byla anurických. Plocha pod křivkou (AUC) však byla u HD pacientů významně vyšší než u zdravých osob.

Hemodialýza STS významně odstraňuje. Clearance STS během hemodialýzy byla 2,62 ml/min/kg. Nebyl zaznamenán žádný rebound, neboť 30 minut po ukončení HD byla koncentrace srovnatelná či dokonce nižší než koncentrace bezprostředně po HD. Proto pro kinetiku STS může být použit jednokompartmentový model. Přejít z krve do dialyzačního roztoku je zcela volný.

Perorálně podaný thiosulfát se prakticky nevstřebává (biologická dostupnost v průměru 7,6 %), což potvrzuje potřebu intravenózní aplikace v léčbě kalcifylaxe.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

*Thiosulfát sodný (STS, molekulová hmotnost 248) je dlouho známá látka, původně užívaná jako antidotum v léčbě otravou cyanátem. V poslední době přibývají pozitivní zkušenosti s užitím STS v léčbě kalcifylaxe.*

*Přesný mechanismus tohoto účinku není znám, ale je jisté, že je na více úrovních, kombinovaný (zvýšení rozpustnosti kalcia, antioxidantní děje, indukce acidózy, další mechanismy). Zkušenosti s přípravkem některých našich pracovišť (dr. Chmelíčková, HDS Třebíč) jsou tyto: STS se podává ve floridních stadiích třikrát týdně (během každé hemodiafiltrace), vždy v dávce 100 ml 25% roztoku (což odpovídá jedné lahvičce přípravku), doba aplikace je jedna hodina. Po zaléčení se dávka postupně snižuje a aplikuje se ještě několikrát i po vymizení lézí. Přípravek lze objednat jako tzv. mimořádný dovoz; jeho orientační základní cena je 560 Kč (výrobcem je firma Kohler-Chemie, Bensheim, Germany).*

*Ve studijním protokolu byly podány dvě dávky po 8 g, naředěné v 50 ml fyziologického roztoku, doba podání byla 8 minut. První dávka byla podána bezprostředně po dialýze. Druhá dávka naopak bezprostředně před HD a během navazující HD byla sledována eliminace. Protokol studie se tedy značně liší od empiricky zvolené praxe. Data však umožnila simulovat průběh koncentrací tak, aby odpovídal podané dávce 25 g.*

*Příčina špatné dostupnosti po podání per os není zcela jasná, předpokládá se rozložení sloučeniny v gastrointestinálním traktu. Je však jisté, že terapeutická cesta podání je parenterální.*

*Non-renální clearance, která představuje více než 50 % celkové eliminace u zdravých osob a u HD pacientů je jen nepatrně kvantitativně nižší, je pravděpodobně dána jaterní přeměnou na sulfát. Tato přeměna může probíhat i v jiných tkáních.*

*I když práce nepřináší přesný návod pro použití thiosulfátu u hemodialyzovaných pacientů, podává základní farmakokinetické informace, které lze shrnout následovně: thiosulfát je velmi špatně dostupný po per os podání a je třeba ho podávat intravenózně. Po podání je distribuován v tělesných tekutinách a následně vylučován podle kinetiky prvního řádu, tj. bez akumulace ve tkáních. Přibližně z poloviny je vylučován renálně, tato eliminace u hemodialyzovaných pacientů chybí. Přesto je podaná látka do příští hemodialýzy z krve odstraněna, což svědčí o významné extrarenální eliminaci, a představuje opodstatnění častého podání léku (např. po každé HD). Látka je dobře odstraňována dialýzou (je rozpustná a má malou molekulovou hmotnost), což představuje argument pro postdialyzační aplikaci či pro aplikaci až na konci HD, nikoli na jejím začátku.*

### Literatura

Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, et al. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1104–1108.

Sowers KM, Haydens MR. Calcific uremic arteriolopathy Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longevity* 2010;3:109–121.