

Racionální podpora stárnutí v běžné praxi – prevence osteoporózy

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D.^{1,2}

¹Oddělení klinické farmacie, Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Racionalizace farmakoterapie geriatrických pacientů je komplikovaný proces zaměřený spíše na redukcí potenciálně zbytných léčiv a léčiv s negativním poměrem rizik a benefitů. Na druhé straně podání kalcia a vitaminu D patří mezi oprávněné intervence u pacientů se sníženým podílem kostního minerálu. Prevalence osteoporózy i osteopenie narůstá s věkem u obou pohlaví, přestože mírně odlišným způsobem. Jaká je tedy vhodná dávka substituce kalcia, jaké existují kalciové soli a jaké jsou jejich vlastnosti, jaký zvolit dávkovací interval substituce a jaké faktory, včetně farmakologických, mohou hrát roli v metabolismu kalcia? To všechno jsou otázky, které v níže uvedeném sdělení rozebereme podrobněji.

Klíčová slova: stárnutí, osteoporóza, terapie osteoporózy, racionalizace, soli vápníku.

Reasonable support of aging – prevention of osteoporosis

The process of streamlining and rationalization of pharmacotherapy is usually complicated, especially in elderly patients. It is mostly oriented on the elimination of the non-essential and unnecessary drugs, which are potentially risky in terms of adverse effects. On the other hand, introduction of calcium and vitamin D supplementation is reasonable in patients with low bone mass density. The prevalence of osteoporosis and low bone mass increases with age in men and in women, although the pattern is slightly different. What is the right dose of calcium for substitution, which types of calcium salts exist and which properties they have, what length of dosing interval to set and which factors, including pharmacological factors, can affect the calcium metabolism? All these issues will be analyzed in detail.

Key words: aging, osteoporosis, osteoporosis treatment, rationalization, calcium salts.

Úvod

Při pohledu na grafy znázorňující prevalenci různých onemocnění (například diabetes mellitus 2. typu, fibrilace síní, astma bronchiale) v různých věkových skupinách je zajímavý ten graf popisující prevalenci osteopenie (T-skóre mezi -1,0 a -2,5; úbytek kostní hmoty) a osteoporózy (T-skóre méně než -2,5) (obrázek 1) (1). Zatímco u mužů prevalence osteoporózy obecně výrazně neroste v populaci padesátníků, šedesátníků ani sedmdesátníků, u žen po padesátce narůstá s každou dekádou (50–59 let prevalence 7 %, 60–69 let prevalence 10 %, 70–79 let prevalence 27 %, nad 80 let prevalence

35 %) (1). Každopádně mnohem více pacientů splňuje podmínky osteopenie (u mužů 32–60 %, u žen 54–67 %) (1). Již jednoduchým pohledem na výše uvedená čísla lze konstatovat, že úbytek kostní hmoty je s narůstajícím věkem manifestován u velké až převážné části populace, a proto toto sdělení zaměříme na kalcium, tedy léčivo s prokázanou účinností v prevenci či zpomalení progresu úbytku kostní hmoty, ale i s farmakoeconomickými benefity danými především jeho nízkou cenou. Cílem je poskytnout praktický náhled na formy substituce kalcia, optimální dávky kalcia (a vitaminu D). Doplníme také možné nežádoucí účinky a na závěr uvedeme přehled

léčiv, která negativně ovlivňují kvalitu kostní hmoty, resp. její obnovu.

Formy substituce kalcia

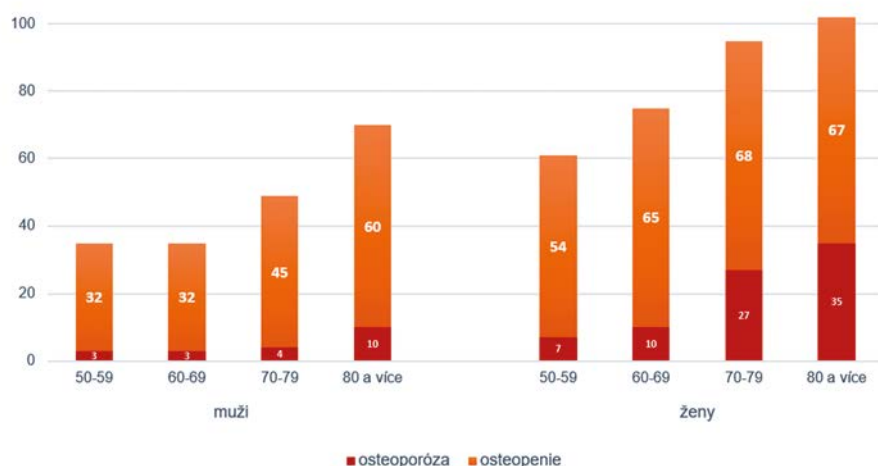
Kalcium je v léčivých přípravcích vždy ve formě soli, jednotlivé soli se ale významně liší v množství kalcia na 1 g příslušné soli. Nejrozšířenější solí kalcia v ČR je kalcium karbo-nát s obsahem elementárního kalcia 400 mg (9,96 mmol) v 1 g soli, to je nejvíce z běžných typů solí (2). Limitující je ale závislost rozpustnosti na žaludečním pH. Biodostupnost tedy klesá například u pacientů s hypochlorhydrií (fyzilogickou, či farmakologicky navozenou).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., rychlickova@med.muni.cz
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, 625 00 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(3): 199–202
Článek přijat redakcí: 16. 12. 2018
Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2019

Obr. 1. Osteoporóza nebo osteopenie v oblasti krčku femuru či bederní páteře, podle věku dospělých nad 50 let (upraveno dle Looker AC (1))



Právě v těchto případech je výhodnější variantou citrát-malátová sůl (211 mg (5,26 mol) kalcia/1 g soli), která ale díky objemnému aniontu vyžaduje vyšší příjem soli k pokrytí požadovaného přívodu kalcia (2). Kalcium glukonát pak obsahuje přibližně 9 % elementárního kalcia, kalcium laktát asi 13 %. Pro obě soli je typická lepší solubilita než v případě citrátové soli, nicméně obsah elementárního kalcia je velmi nízký (2). Záměna typu soli může být jedním z možných řešení nežádoucích účinků kalciové substituce.

Optimální dávky kalcia a vitaminu D

Potřeba kalcia se liší v jednotlivých fázích lidského života, logicky narůstá v období dospívání, těhotenství a u dospělých po padesátce, mírné rozdíly lze pozorovat i mezi pohlavími. Nejčastěji doporučovaný celkový příjem kalcia po padesátce se pohybuje v rozmezí 1 000 mg a 1 500 mg denně (2–5). Tato hodnota ale nepředstavuje přesnou dávku substituce, v této hodnotě je zahrnut i příjem kalcia v běžné stravě.

Co se týká zajištění optimálního přívodu kalcia, prvním krokem je úprava stravovacích návyků, tedy snaha o co největší zařazení mléčných výrobků (biodostupnost kalcia přibližně 30 %), brukvovité zeleniny (kapusta, květák, brokolice apod.; biodostupnost kalcia přibližně 50 %) (2). Malnutrice a nízký BMI (body mass index) samy o sobě představují rizikový faktor pro rozvoj osteoporózy, optimální příjem bílkovin by se měl pohybovat kolem 1 g/kg tělesné hmotnosti, ne výše, a bude rovněž závislý na konkrétních komorbiditách jednotlivého pacienta (renální insuficience apod.).

Přestože příjem kalcia stravou je v Evropě a v České republice na výrazně lepší úrovni než v asijských zemích, nepokrývá požadovaný denní příjem (6). Balk a kol. publikoval v roce 2017 systematické review zaměřené na průměrný příjem kalcia stravou v běžné dospělé populaci, dle těchto dat se v České republice příjem kalcia stravou pohybuje kolem 700–800 mg denně (6). K dosažení optimálního příjmu kalcia (uvažujeme celkový denní příjem kalcia 1 200 mg) je tedy v těchto případech třeba využít substituce, v přibližné výši 400–500 mg kalcia denně. Nevýhodou zdrojových dat je výběr obecné dospělé populace, pro ČR konkrétně 45–69 let. V seniorské populaci lze ale očekávat nižší hodnoty dietního obsahu kalcia, resp. schopnosti absorbovat dostatečné množství kalcia ze stravy. Je třeba pomýšlet na změny preferencí potravin související se změnou žaludeční acidity (fyziologicky, či farmakologicky navozené inhibitory protonové pumpy či H₂-blokátory; ovlivnění trávení bílkovin), významný vliv má i kvalita dentice, snížená chuť k jídlu (fyziologicky, či farmakologicky navozená – vliv lékově indukované dysgeuzie apod.), pokles počtu aktivních transportérů v důsledku změn střevní sliznice a snížená renální reabsorpce. Absorpce (resorpce) kalcia je závislá na koncentraci vitaminu D. Při nízké koncentraci je tedy porušena rovnováha příjmu a výdeje kalcia a kompenzatorně narůstá sekrece parathormonu a zesiluje se proces kostní resorpce. V neposlední řadě je třeba u stárnoucí populace uvažovat ekonomické hledisko, které ovlivní kvalitu a kvantitu stravy. A proto význam substituce logicky narůstá s věkem.

Při využití výše uvedených informací o obsahu elementárního kalcia v různých typech

solí se postupně dostáváme k celkovému množství kalciových solí, resp. jednotek lékové formy, které uvedené denní potřeby pokryjí. V České republice je nejdostupnější sůl kalcia ve formě hydrogenuhličitanu s obsahem kalcia 400 mg/1 000 mg soli. Pro substituci 600 mg kalcia je tedy třeba 1 500 mg uhličitanu vápenatého. Pokud pro substituci zvolíme tablety obsahující 500 mg uhličitanu vápenatého, pro denní substituci budou potřeba tři.

Jak tuto substituci užít? Ideálně s jídlem či po jídle, glukóza a glukózové polymery zvyšují absorpci, naopak ve stravě obsažené fosfáty, fytáty a štavelany mohou absorpci kalcia ovlivnit negativně (využití kalcium karbonátu jako kalciového vazače fosfátů v terapii sekundární hyperparathyreózy) (7). Užití s jídlem či po jídle je pacienty lépe tolerováno. Nicméně citrátové soli je možné užít nalačno a jsou zároveň dobře tolerované (2). Míra absorpce kalcia je v gastrointestinálním traktu limitovaná, udává se, že jednotlivá dávka kalcia by neměla překročit 500 mg, mezi jednotlivými dávkami by tedy měl být zachován odstup 4–5 hodin (3, 7).

Substituce kalcia by měla být kombinována se substitucí vitaminu D. Doporučené dávky v populaci nad 50 let se pohybují v rozmezí 800–1 000 IU denně, s důrazem na substituci u institucionalizovaných seniorů (4, 8).

Nežádoucí účinky spojené se substitucí kalcia

Nežádoucí účinky kalciové substituce by neměly být přehlíženy, dobrá tolerance je jedním z faktorů lepší compliance a delšího setrvání na léčbě. Kalciová substituce může být příčinou snížení chuti k jídlu, zácpy či plynatosti, nebo může tyto stavy zhoršovat. Možným řešením je tedy záměna typu soli, snížení jednotlivé dávky či snížení celkové denní dávky substituce. Sledován je i negativní vliv kalciové substituce na kardiovaskulární riziko, nicméně jednoznačné závěry zatím nejsou potvrzeny ani pro potenciálně nejvíce rizikovou populaci s vysokou substitucí při současně vysokém dietním příjmu kalcia (5).

Léčiva negativně ovlivňující kalcemii

Mechanismy negativního vlivu léčiv na rozvoj osteoporózy jsou různé, nejčastěji se jedná o ovlivnění metabolismu vitaminu D,

plazmatických koncentrací pohlavních hormonů, absorpce kalcia, ovlivnění plazmatických hladin fosfátů, či zásah do diferenciací a funkce osteoblastů a osteoklastů. Nejvíce rizikovými léčivými jsou tedy vybraná antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, tedy antiepileptika charakteru enzymových induktorů, ale i valproát, který působí jako inhibitor izoenzymů cytochromu p450), kortikosteroidy, antiestrogeny, léčiva ovlivňující aciditu žaludku (antacida s obsahem hliníkových solí, inhibitory protonové pumpy), kličková diuretika (thiazidová nikoli), glitazony. Zatímco tedy u kortikosteroidů je za rizikové (z hlediska zvýšení rizika fraktur) považováno již 5 mg prednisonu po dobu 3 měsíců, u jiných léčiv je efekt pomalejší, například u inhibitorů protonové pumpy se doba do zvýšení rizika fraktur pohybuje v řádu let (9). Stejně tak nejednotný je názor na význam substituce kalcia při dlouhodobém podávání výše uvedených léčiv.

Shrnutí pro praxi

Osteoporóza je **multifaktoriální** onemocnění, kde optimální příjem kalcia sehraje pouze

jednu z rolí. Roli kalciové substituce (stejně jako efekt většiny léčiv negativně ovlivňujících rozvoj osteopenie a osteoporózy) je třeba vnímat v **dlouhodobém kontextu** s ohledem na relativně nízký obrát kostní hmoty. Důležitá je i **absence kumulativního efektu** kalciové substituce, jinými slovy při přerušení substituce kalcia a vitaminu D nepřetrvávají pozitivní efekty na BMD (bone mineral density; hustota kostního minerálu) navozené substitucí, naopak k jejich praktickému vymizení dochází do dvou let od přerušení terapie (10). Pro praxi to tedy znamená, že přestože pacient netoleruje substituci v doporučené míře např. pro nežádoucí účinky, či obtíže s polykáním nebo s počtem tablet apod., je důležité se pokusit **substituci zachovat**, ač třeba v minimální míře. Význam substituce narůstá s poklesem dietního příjmu kalcia.

Častou otázkou v běžné praxi je také racionální **suplementace kalcia při prokázané osteopenii**, nebo u pacientů bez jakýchkoli známek úbytku kostní hmoty. Suplementace vápníku je jednoznačně indikována u pacientů s osteopenií jako prevence progresu do osteoporózy. Pouze v případech dostatečného příjmu kalcia ve

stravě lze suplementaci považovat za zbytečnou. Samozřejmostí pro vynechání suplementace je hyperkalcemie nebo další kontraindikace. V případě pacienta bez známek osteopenie, resp. bez dalších možných důvodů k suplementaci (hypokalcemie, limitovaný perorální příjem apod.), lze podávání kalcia považovat za nadbytečné a neracionální. Nicméně v závislosti na věku, rodinné a osobní anamnéze a přítomnosti rizikových faktorů (a při znalosti prevalence osteopenie/osteoporózy v populaci) je namístě pečlivý monitoring. Stále je třeba mít na paměti **věkem podmíněné změny v biodostupnosti kalcia, tvorbě a účinnosti vitaminu D**. Potřebu substituce vitaminu D u seniorů nelze paušalizovat; leč v důsledku kombinace imobility, instability, degenerativních změn smyslových orgánů a nežádoucích účinků léčiv je možné u velké části z nich předpokládat sníženou mobilitu a následně i expozici slunečnímu záření. V kombinaci se změnou metabolismu vitaminu D je jeho nedostatek u této populace vysoce pravděpodobný. Na druhé straně vitamin D zlepšuje absorpci kalcia, nikoli jeho utilizaci. Především u pacientů s vysokou mírou mobilizace kalcia z kostní tkáně je třeba **preventovat rozvoj hyperkalcemie**.

LITERATURA

1. Looker AC, Borrud LG, Dawson-Hughes B, et al. Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005–2008. NCHS Data Brief. 2012; (93): 1–8.
2. Trailokya A, Srivastava A, Bhole M, et al. Calcium and Calcium Salts. J Assoc Physicians India. 2017; 65(2): 100–103.
3. Sunyecz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. Ther Clin Risk Manag. 2008; 4(4): 827–836.
4. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to

- Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25(10): 2359–2381.
5. Shin CS, Kim KM. The Risks and Benefits of Calcium Supplementation. Endocrinol Metab (Seoul). 2015; 30(1): 27–34.
6. Balk EM, Adam GP, Langberg VN, et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. Osteoporos Int. 2017; 28(12): 3315–3324.
7. Lamy O, Burckhardt. Calcium revisited: part II calcium supplements and their effects. Bonekey Rep. 2014; 3: 579.
8. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D

- Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc. 2014; 62(1): 147–152.
9. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ. 2008; 179(4): 319–326.
10. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of withdrawal of calcium and vitamin supplements on bone mass in elderly men and women. Am J Clin Nutr. 2000; 72(3): 745–750.