

Je suplementace kalcie v paliativní péči vždy zbytečná?

Judita Kudělová¹, Michaela Šlesingerová¹, Jana Gregorová^{1, 2, 3}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

³Ústav farmakologie 2. lékařská fakulta UK, Praha

Porucha homeostázy kalcia patří k častým komplikacím u onkologicky nemocných, zejména u pacientů s metastatickým postižením kostí. Nerovnováha kostního metabolismu může vést k hyperkalcemii nebo k méně běžnější hypokalcemii. V následujícím článku je formou kazuistiky prezentován pacient s diagnózou karcinomu plic, u něhož byla při příjmu zjištěna závažná hypokalcemie. Po zahájení intravenózní substituční terapie deficitu minerálů bylo v rámci diferenciální diagnostiky hypokalcemie pomýšeno na nedostatek vitaminu D. Následné vyšetření hladiny metabolitu vitaminu D potvrdilo významnou hypovitaminózu. Na základě laboratorních výsledků se v průběhu hospitalizace upravila substituční terapie a byl navržen postup k propuštění pacienta do hospicové péče. Kromě správného managementu hypokalcemie je článek doplněn možnostmi její substituce, jak parenterálními, tak perorálními formami.

Klíčová slova: karcinom plic, hypokalcemie, hypomagnezemie, vitamin D, suplementace.

Is the calcium supplementation in palliative care always unnecessary?

Disruption of calcium homeostasis is a common complication in oncological patients, particularly in patients with metastatic bone disorder. Imbalance of bone metabolism may lead to hypercalcaemia or to less common hypocalcaemia. The following article presents a case report of a patient with diagnosis of a lung cancer. Significant hypocalcaemia was detected at the time of hospital admission. After initial intravenous mineral supplementation therapy, the deficiency of vitamin D was considered within the differential diagnosis of hypocalcaemia. Subsequent vitamin D metabolite blood test confirmed serious hypovitaminosis. Based on the laboratory findings, mineral and vitamin D supplementations were adjusted during the hospitalization. The patient was referred to a hospice care. In addition to the correct treatment of hypocalcaemia, this article also includes options of its supplementation, both parenteral and oral.

Key words: lung cancer, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, vitamin D, supplementation.

Úvod

Porucha homeostázy kalcia patří k častým komplikacím maligních onemocnění. Hyperkalcemie se vyskytuje přibližně u jedné třetiny onkologických pacientů, obvykle v pokročilém stadiu onemocnění a je spojována se špatnou prognózou (1). Naproti tomu je hypokalcemie u nádorových onemocnění poměrně vzácná, s nejvyšší incidencí u pacientů s pokročilým karcinomem prostaty a osteoblastickými kostními

metastázami (2). Klinicky se hypokalcemie projevuje širokým spektrem příznaků, které závisí na její tíži, rychlosti vzniku a trvání. Charakteristickým znakem hypokalcemie je zvýšená nervosvalová dráždivost. Přítomny mohou být parestzie, fascikulace a spasmy kosterní i hladké svaloviny. Pro kardiovaskulární projevy je typické prodloužení QT intervalu na EKG křivce, arytmie a hypotenze. Z psychiatrických změn může nízká hladina vápníku způsobit emoční nestabilitu, úzkost a depresi

(2, 3). Zejména u geriatrických pacientů mohou takové změny v chování být zaměřovány s demencí, což může negativně ovlivnit jejich další léčbu a celkovou prognózu.

Kazuistika

Sedmdesátiletý pacient s bronchogenním karcinomem po levostranné lobektomii a kurativní radioterapii pro relaps a následně pro usuraci žebířů tumorem byl indikován k paliativní

léčbě otevřeným zářičem. Na začátku října 2017 se pro výraznou progresi osteolýzy žeber a infiltraci okolních měkkých tkání zahájila chemoterapie a antiresorpční terapie denosumabem. V době zahájení chemoterapie byl pacient v dobrém výkonnostním stavu s kalcemií a renálními parametry ve fyziologickém rozmezí. Z vedlejších diagnóz pacient trpěl ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí, dyslipidemií a benigní hyperplazií prostaty s odpovídající chronickou medikací. Osobní anamnézu a chronickou medikaci pacienta uvádí tab. 1. Přibližně po třech týdnech od podání chemoterapie byl pacient přijat k hospitalizaci pro celkové zhoršení stavu, zejména zvracení, dehydrataci a dušnost. Při fyzikálním vyšetření byla zjištěna hypotenze (TK 85/65 mmHg) a na EKG byl popsán prodloužený QT interval (QTc 560 ms). V laboratorních odběrech dominovala výrazná hypokalcemie. Tab. 2 obsahuje výsledky laboratorních vyšetření při příjmu pacienta.

Z důvodu přítomnosti závažné hypokalcemie a hypomagnezemie byla ihned zahájena substituční terapie injekčními roztoky glukonátu vápenatého a síranu hořečnatého. Průběh substituce a sérové koncentrace minerálů v prvních dnech hospitalizace jsou uvedeny v tab. 3. Při intravenózní substituční terapii hypokalcemie jsme preferovali organický glukonát vápenatý před jeho anorganickou formou z důvodu menší iritace žilní stěny (4), a to i přes nižší obsah elementárního vápníku v ampuli. Srovnání množství elementárního kalcia a magnezia v parenterálních a perorálních lékových formách a jejich biologické dostupnosti uvádí tab. 4. Také jsme vyloučili podíl chronické medikace na vzniklé poruše vnitřního prostředí.

Minerálová dysbalance byla u pacienta spojena s klinickými projevy v podobě kardiovaskulárních příznaků (hypotenze, prodloužený QT interval) a později rozvinutých psychických změn (zmatenost, halucinace). Na tyto projevy bylo reagováno nasazením antipsychotik za monitorace QT intervalu. Přes denní a poměrně významnou suplementaci minerálů docházelo pouze k postupné normalizaci kalcia a magnezia, viz tab. 3. Z tohoto důvodu byl v rámci vyšetřování možných příčin hypokalcemie doporučen odběr hladiny vitamínu D. Vyšetření jeho metabolitu, 25hydroxycholekalceferolu (25(OH)D), prokázalo závažnou hypovitaminózu, viz tab. 5. Na základě laboratorních hodnot jsme kombinovali podávání minerálů s vitamínem D3. Vitamin D3 neboli cholekalcefrol jsme zvolili pro jeho vyšší

Tab. 1. Anamnéza a chronická medikace pacienta

Osobní anamnéza	
bronchogenní karcinom, epidermoidní, st. p. lobektomií 3/2016	
8/2016 kurativní radioterapie, bez komplikací	
2. 10. 2017 zahájena chemoterapie (cisplatina a vinorelbin), aplikace denosumabu	
ischemická choroba srdeční	
arteriální hypertenze	
dyslipidemie	
benigní hyperplazie prostaty	
Chronická medikace uvedena v účinných látkách	
acetylsalicylová kyselá 100 mg 1-0-0	esomeprazol 20 mg 1-0-0
metoprolol sukcinát 25 mg 1-0-0	alprazolam 0,25 mg ve 22.00 hod.
perindopril 5 mg 1-0-0	metamizol 500 mg 1-1-1
atorvastatin 40 mg 0-0-1	dihydrokodein 90 mg 1-0-1
tamsulosin 0,4 mg 1-0-0	

Tab. 2. Výsledky laboratorních vyšetření při příjmu k hospitalizaci 25. 10. 2017

Glukóza	6,9 mmol/l	3,3–5,6
Sodík	137 mmol/l	132–149
Draslík	4,30 mmol/l	3,80–5,50
Chloridy	97 mmol/l	97–108
Vápník celkový	1,24 mmol/l	2,00–2,75
Hořčík celkový	0,50 mmol/l	0,66–0,94
Urea	14,50 mmol/l	3,00–9,20
Kreatinin	182 mmol/l	64–110
Cystatin C	2,84 mmol/l	0,63–1,44
CRP	111,1 mmol/l	0,0–8,0
Celková bílkovina	68,0 mmol/l	65,0–80,0
Albumin	35,0 mmol/l	32,0–46,0
Odhad GF (CKD-EPI)	0,50 mmol/l	1,15–2,35
Krevní obraz bez pozoruhodností		

Tab. 3. Intravenózní substituční terapie a sérové koncentrace minerálů od 25.–30. 10. 2017

Jednotka mmol/l	25. 10. 2017	26. 10. 2017	27. 10. 2017	29. 10. 2017	30. 10. 2017	Fyziologické rozmezí
Ca	1,24	1,14	1,27	1,37	1,44	2,00–2,75
Ca⁺⁺		0,63	0,72	0,79		1,03–1,23
Mg	0,50	0,45	0,60	0,65		0,66–0,94
Mg⁺⁺			0,39	0,41		0,45–0,62
P		1,04				0,70–1,50
Substituce						
	0,5 LH	1 LH	0,5 LH	0,5 LH	0,5 LH	
	1 LP	1 LP	2 LP	2 LP	1 LP	
	2 A CaG	4 A CaG	6 A CaG	6 A CaG	3 A CaG	
	1 A 20% MgS	1 A 20% MgS	1 A 10% MgS	1 A 10% MgS	1 A 10% MgS	

A – ampule; CaG – calcium gluconicum; MgS – magnesium sulfuricum; P – Plasmalyte roztok; H – Hartmannův roztok

Tab. 4. Srovnání množství elementárního kalcia a magnezia v parenterálních a perorálních lékových formách a jejich biologické dostupnosti

Roztoky pro parenterální substituci minerálů	Obsah elementárního iontu v mg v 1 amp (10 ml)/1 tbl	Obsah elementárního iontu v mmol v 1 amp (10 ml)/1 tbl	Biologická dostupnost
glukonát vápenatý	90,3 Ca ⁺⁺	2,25 Ca ⁺⁺	100 %
chlorid vápenatý	183 Ca ⁺⁺	4,56 Ca ⁺⁺	100 %
síran hořečnatý 10 %	100 Mg ⁺⁺	4,1 Mg ⁺⁺	100 %
síran hořečnatý 20 %	200 Mg ⁺⁺	8,2 Mg ⁺⁺	100 %
Tablety pro perorální substituci minerálů			
uhlíčitán vápenatý	500 Ca ⁺⁺	12,5 Ca ⁺⁺	25–50 %
oxid hořečnatý	250 Mg ⁺⁺	10 Mg ⁺⁺	4 %
laktát hořečnatý	51 Mg ⁺⁺	2,1 Mg ⁺⁺	35–40 %

účinnost ve srovnání s ergokalciferolem (5), a také pro možnost jeho podání v kapkách – preparát Viganto®. Doporučené denní dávkovací rozmezí cholekalciferolu u dospělých je 10 000–200 000 IU. V závislosti na sérových hladinách kalcia se podává 20–40 kapek denně, tj. 10 000–20 000 IU vitamínu D₃ (6). V souladu s tímto doporučením jsme jednorázově aplikovali per os 40 kapek vitamínu D₃ a v dalších dnech jsme za monitorace kalcemie pokračovali v dávkování 20 kapek (tab. 5). Celkově jsme v průběhu hospitalizace podali 200 kapek cholekalciferolu, což je 100 000 IU. Tab. 5 ukazuje sérovou koncentraci minerálů a 25(OH)D spolu se substituční terapií.

Úprava substituční terapie vedla ke stabilizaci stavu pacienta. V plánu byl překlad na lůžko hospicové péče, protože aktivní onkologická léčba byla ukončena. Ve snaze o minimalizaci medikace a vysazení substituce docházelo k opětovnému poklesu hladin minerálů. Vzhledem k tomu, že minerálová dysbalance s sebou nesla riziko opětovného rozvoje klinických symptomů, rozhodli jsme i u pacienta v paliativní péči pokračovat v substituci. Cílem ponechání perorální substituce bylo udržení kvality života pacienta. Pro jednoduchost aplikace jsme zvolili rozpustnou lékovou formu vápníku a hořčíku v dávkovacím režimu obden, viz tab. 6. Suplementace vitamínu D byla hospitalizací ukončena vzhledem k předpokladu, že v rámci hospicové péče nebude hladina vitamínu D už nadále monitorována. Při převodu parenterální substituční léčby na perorální jsme vycházeli z množství elementárních iontů v jednotlivých přípravcích a jejich biologické dostupnosti, viz tab. 4. Přiměřenost perorální substituce minerálů byla laboratorně ověřena, jak lze vidět v tab. 6. V propouštěcí zprávě jsme uvedli důvod nasazení perorální substituce minerálů a doporučili její pokračování za předpokladu perorálního příjmu pacienta.

Diskuze

Pro správnou léčbu poruchy kalciové rovnováhy je nezbytné odhalit její příčinu. Základním krokem léčebných algoritmů hypokalcemie je určení její závažnosti stanovením **koncentrace ionizovaného** vápníku. Pouhé stanovení celkové kalcemie může při hypoalbuminemii či poruchách acidobazické rovnováhy vést k chybným závěrům.

V druhém kroku se nejčastěji doporučuje zhodnotit hladiny parathormonu (PTH), magnezia, fosfátů a renální funkce. Pořadí jednotlivých

Tab. 5. Substituční terapie a sérové koncentrace minerálů a vitamínu D od 1.–8. 11. 2017

Jednotka mmol/l	1. 11. 2017	3. 11. 2017	6. 11. 2017	8. 11. 2017	Fyziologické rozmezí
Ca	1,7	1,86	1,83	1,98	2,00–2,75
Ca⁺⁺	0,93	1,00	0,99	1,18	1,03–1,23
Mg	0,65	0,7	0,65	0,69	0,66–0,94
Mg⁺⁺	0,38	0,42	0,38	0,45	0,45–0,62
25(OH)D nmol/l	15,5				20–50
Substituce					
	0,5 L H	0,5 L H	0,5 L H	1 L H	
	1 L P	1 L P	1 L P	4 A CaG	
	4 A CaG	3 A CaG	3 A CaG		
	1 A 10 % MgS + 40 gtt vit D ₃	1 A 10 % MgS + 20 gtt vit D ₃	1 A 10 % MgS + 20 gtt vit D ₃	1 A 20 % MgS + 20 gtt vit D ₃	

25(OH)D – 25-hydroxycholecalciferol; A – ampule; CaG – calcium gluconicum; MgS – magnesium sulfuricum; P – Plasmalyte roztok; H – Hartmannův roztok

Tab. 6. Perorální substituční terapie a sérové koncentrace minerálů od 10.–13. 11. 2017

Jednotka mmol/l	10. 11. 2017	13. 11. 2017	Fyziologické rozmezí
Ca	1,7	1,86	2,00–2,75
Ca⁺⁺	0,93	1,00	1,03–1,23
Mg	0,65	0,7	0,66–0,94
Mg⁺⁺	0,38	0,42	0,45–0,62
Substituce			
	Calcium 500 mg eff 1 tbl + 20 gtt vit D ₃	Magnesium 250 mg eff 1 tbl + 20 gtt vit D ₃	

vyšetření se v různých doporučených postupech liší. V případě, že laboratorní výsledky jasně nevysvětlují příčinu hypokalcemie, provádí se odběr hladiny vitamínu D, hodnotí se farmakologická anamnéza a zvažují se další méně časté příčiny hypokalcemie (7).

V kazuistice našeho pacienta jsme odběr hladiny parathormonu vůbec nerealizovali. Žádná z diagnóz pacienta nepoukazovala na možnost primární hypoparathyreózy, které nenasvědčovala ani hladina fosfatemie nacházející se v mezích normy. Upřednostnili jsme stanovení hladiny vitamínu D, a to i z důvodu, že je v nemocnicích obvykle dobře dostupné.

V kontextu našeho pacienta lze předpokládat malnutrici, nedostatečný pobyt na slunci, a tudíž přítomnost preexistujícího deficitu vitamínu D a hořčíku. K dalšímu snížení jejich hladin, a tím ke vzniku hypokalcemie v relativně krátkém čase, určitě přispěla chemoterapie, ale především antiresorpční terapie (2, 8, 9). Cisplatina způsobuje hypomagnezemií renálním poškozením a inhibuje konverzi 25(OH)D na aktivní kalcitriol v proximálním tubulu ledvin (8). Léčiva ovlivňující kostní metabolismus svým mechanismem účinku inhibují kostní resorpci a snižují tak uvolňování kalcia z kostí (2, 8, 9). Právě podání denosumabu v terénu preexistujícího deficitu

vitamínu D mohlo vést k relativně rychlému poklesu kalcemie a současně k prohloubení deficitu vitamínu D.

V ideálním případě jsme měli u pacienta před zahájením antiresorpční terapie kromě plazmatické koncentrace kalcia zkontrolovat i hladinu vitamínu D.

Závěr

Při diferenciálně-diagnostické rozvaze hypokalcemie je na místě pomýšlet i na nedostatek vitamínu D, zvláště pokud jiná příčina není zcela zřejmá. Optimální management hypokalcemie neexistuje. Léčebný přístup závisí na rychlosti nástupu hypokalcemie, její laboratorní závažnosti a klinických příznacích. Zároveň je nutné mít na paměti, že klinické příznaky hypokalcemie mohou být obtížné rozpoznatelné od obvyklých projevů onkologického pacienta, zejména v přítomnosti dalších příznaků jako jsou bolest, nauzea a slabost. Pacienti v paliativní péči mají nárok na substituční léčbu, pokud je jejím cílem úprava vnitřního prostředí, a tím udržení kvality života pacienta. Tuto skutečnost je vhodné poznamenat do propouštěcí zprávy pro další zdravotnický a ošetřující personál, neboť tato medikace může být považována za zbytnou.

LITERATURA

1. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract.* 2016; 12(5): 426–432.
2. Body JJ, Niepel D, Tonini G. Hypercalcaemia and hypocalcaemia: finding the balance. *Support Care Cancer.* 2017; 25(5): 1639–1649.
3. Broulík P. Diferenciální diagnóza hypokalcemie. *Interní Med.* 2009; 11(11): 507–510.
4. Janů M. Specifika některých solí vápníku v intravenózní terapii hypokalcemie a jejich další využití. *Čes. slov. Farm.* 2017; 66: 160–163.
5. Broulík P, Broulíková K. Vitamin D v praktické medicíně. *Interní Med.* 2013; 15(8–9): 256–260.
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Detail léčivého přípravku. Vigantol [online]. Praha: SÚKL, © 2010 [cit. 2018099]. Dostupné na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0132984](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0132984)
7. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.* 2008; 336(7656): 1298–1302.
8. Ajero PM, et al. Chemotherapy-induced hypocalcemia. *Endocr Pract.* 2010; 16(2): 284–290.
9. Rosner MH. Hypocalcemia in a Patient with Cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(4): 696–699.