

Specifika některých solí vápníku v intravenózní terapii hypokalcemie a jejich další využití

Specifics of some calcium salts in intravenous therapy of hypocalcemia and their further use

Michal Janů

Došlo 11. srpna 2017 / Přijato 16. srpna 2017

Souhrn

Hypokalcemie je závažný stav, při kterém dochází k zásadnímu ovlivnění přenosu nervového vzruchu, kontrakce a relaxace svalů, a to včetně srdečního, a v neposlední řadě patologické sekreci některých hormonů. Základní kauzální léčba je parenterální podání vápníku, a sice glukonátu vápenatého, chloridu vápenatého, eventuálně gluceptátu vápenatého. Parenterální přípravky těchto sloučenin musí splňovat lékopisné požadavky, včetně limitu na obsah hliníku. Každá z těchto molekul má svoje specifické vlastnosti, které předurčují jejich klinické použití. Kromě hypokalcemie jsou používány k ovlivnění řady dalších stavů (otrava fluoridy nebo kyselinou šťavelovou, snížená kontraktilita myokardu při předávkování blokátory vstupu vápníku nebo betablokátory, pomocná léčba při akutních alergických stavech, svědících dermatózách, mokvajících a generalizovaných ekzémech i jako součást parenterální výživy AIO, nebo jako pomocné léčivo při kontinuální náhradě funkce ledvin, záchvatu křečí, laryngospasmu, bronchospasmu a alteraci psychického stavu). Nejasná je v současné době substituce vápníku u septických pacientů. Ačkoliv by se mohlo zdát, že infuzní roztoky s chloridem vápenatým poskytují větší množství vápníku, navíc vysoce ionizovaného, dává se přednost glukonátovým solím z důvodu podstatně menšího podráždění stěny cév. Také v parenterální výživě se spíše uplatňují organické soli vápníku pro lepší kompatibilitu s ostatními nutričními složkami.

Klíčová slova: hypokalcemie • glukonát vápenatý • chlorid vápenatý • hliník • parenterální výživa

Summary

Hypocalcemia is a serious condition which has a major impact on the transmission of nerve impulses, contraction and relaxation of muscles (including myocardial) and pathological secretion of some hormones. The basic causal treatment is the parenteral administration of

calcium, namely calcium gluconate, calcium chloride or calcium gluceptate. Parenteral formulations of these compounds must meet pharmacopoeial requirements, including the aluminum content limit. Each of these molecules has its specific properties that predict their clinical use. In addition to hypocalcemia, they are used to influence a variety of other conditions, such as fluoride or oxalic acid poisoning, decreased myocardial contractility caused by overdose of calcium intake blockers or beta blockers. They are also used as part of parenteral nutrition AIO or as an ancillary treatment for acute allergic conditions, itchy dermatitis, weeping and generalized eczema, continuous renal replacement therapy, seizure convulsion, laryngospasm, bronchospasm and altered mental status. The role of calcium replacement in septic patients remains unclear and requires further study. Although it may appear that calcium chloride infusion solutions provide greater and more highly ionized amounts of calcium, gluconate salts are preferred due to considerably less irritation of the vessel wall and better compatibility with other nutrients in parenteral nutrition.

Key words: hypocalcemia • calcium gluconate • calcium chloride • aluminum • parenteral nutrition

Úvod

Vápník v lidském těle patří mezi hojně zastoupené dvoumocné kationty. Více než z 99 % je pevně vázán ve skeletu, a asi 1 % se vyskytuje ve volné formě, cirkuluje v séru. Celkové sérové množství je složeno ze 47 % ionizované a z 53 % neionizované formy, která je vázána na albumin. Nejběžněji se v humánní medicíně tělesný vápník měří jako celková hladina v séru. Jako normokalcemie je považována koncentrace 8,9–10,3 mg/dl, což odpovídá 2,23–2,57 mmol/l⁽¹⁾. Bohužel celkové kalcium je v klinické praxi ve většině případů jediný ukazatel hladiny vápníku. Z hodnoty celkového kalcia lze většinou odhadnout hladinu ionizovaného kalcia, s výjimkou hypoalbuminemie, kdy hladina celkového kalcia neodpovídá hladině ionizovaného kalcia a klesá do subnormálních hodnot⁽²⁾.

Na regulaci vápníkového hospodářství se podílí celá řada hormonů, mezi nejdůležitější patří parathormon (řídí

PharmDr. Michal Janů, Ph.D. (✉)
Nemocniční lékárna VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: michal.janu@vfn.cz

Tab. 1. Příčiny vzniku hypokalcemie

Příčina	Mechanismus
hypoparatyroidismus	přesun vápníku z krve do kostí
hyperfosfatemie	vazba fosfátů na ionizovaný vápník
alkalóza	zvýšená vazba ionizovaného vápníku na albumin
pankreatitida	endotoxiny, saponifikace tuků, porucha uvolňování parathormonu
hypomagnezemie	snížení produkce parathormonu
renální selhání	hyperfosfatemie, snížení aktivity vitamínu D
sepsy	snížení parathormonu, zvýšení cytokinů a calcitoninu
dlouhodobé slunění	neadekvátní množství vitamínu D
kličková diuretika	zvýšená renální exkrece
phenytoin	inhibice GI absorpce vápníku
citrátové krevní produkty	vazba vápníku na citrát
dinatrii edetas	chelátová vazba vápníku

transfer vápníku z kostí do plazmy), kalcitonin a kalcitriol³⁾.

Vápník hraje klíčovou roli v přenosu nervového vzruchu, pomáhá při kontrakci a relaxaci svalů, a to včetně srdečního, má vliv na sekreci některých hormonů. Zároveň má, spolu s vitamínem D zásadní vliv na primární prevenci kolorektálního karcinomu. Běžný denní příjem u žen i mužů by se měl pohybovat mezi 1000 a 1200 mg^{1, 2)}.

Příčin vedoucích k hypokalcemii je celá řada, nejčastější uvádí tabulka 1. Akutní hypokalcemie se spíše vyskytuje u kriticky nemocných pacientů. Na přechodnou hypokalcemii je nutné pomýšlet u závažné sepsy, popálenin, akutního ledvinového onemocnění a podávání většího množství citrátové krve. Velmi důležitým faktorem je rychlost vzniku hypokalcemie. Čím rychleji se hypokalcemie vyvine, tím jsou její příznaky zřetelnější. Nejzávažnější klinický projev hypokalcemie je tetanická křeč. V oblasti kardiovaskulární se při hypokalcemii snižuje kontraktilita myokardu, srdeční výdej, prohlubuje se hypotenze a prodlužuje se QT interval. Všechny klinické příznaky jsou odvozeny od zvýšené neuromuskulární dráždivosti, která se demonstruje Chvostkovým a Rousseauovým příznakem^{2, 4)}.

Pro intravenózní podání vápníku, nejčastěji jako substituční terapie hypokalcemie, se používají glukonát vápenatý, chlorid vápenatý, gluceptát vápenatý⁵⁾. V České republice jsou standardně k dispozici injekční a infuzní roztoky chloridu a glukonátu vápenatého. Český lékopis uvádí *Calcii chloridum dihydricum* (chlorid vápenatý dihydrát) a *Calcii chloridum hexahydricum* (chlorid vápenatý hexahydrát), přičemž hexahydrát vykazuje lepší rozpustnost ve vodě. Oba lékopisné články předepisují v případě použití suroviny pro výrobu dialyzačních roztoků limitní obsah hliníku (nejvýše 1 µg/g). Pro injekční použití je z glukonátových solí lékopisem vyhrazena farmaceutická surovina *Calcii gluconas monohydricus* pro iniectione (kalcium-glukonát monohydrát na injekci), mírně rozpustný ve vodě, snadno rozpustný ve vroucí vodě. U této molekuly se navíc, na rozdíl od solí neurčených pro

výrobu injekcí a infuzí, hodnotí pH 0,5% roztoku (musí se nacházet v rozmezí 6,4–8,3), šťavelany (nejvýše 100 µg/g), fosforečnany (nejvýše 100 µg/g), železo (nejvýše 5 µg/g) a bakteriální endotoxiny (méně než 167 m.j./g), u řady zkoušek jsou limity nastaveny přísněji (např. chloridy, mikrobiální kontaminace)⁶⁾.

Již od osmdesátých let 20. století je důsledně sledována hladina hliníku v parenterálních, zejména u těch, které obsahují vápník, neboť je dlouhodobě známá souvislost mezi expozicí hliníkem a neurologickými, kostními a dalšími poruchami, především u dialyzovaných a neonatologických pacientů. Hliník totiž kontaminuje injekce a infuze během procesu výroby a dále také při sterilizaci, a to uvolněním ze skleněných obalů^{7, 8)}. FDA doporučuje limit příjmu hliníku v parenterální výživě pro předčasně narozené děti (5 µg/kg/den). Poole et al. spíše z tohoto důvodu doporučuje použití glukonátu vápenatého. Některé lokality (např. Severní Amerika), kde není k dispozici glukonát, se použitím dostupných chloridových solí blíží limitním příjmovým hodnotám hliníku⁹⁾. V České republice lze usuzovat dle opakovaných zjištění z roku 2012 a 2017, že kontaminace hliníkem není u většiny dostupných HVLP/IPLP přípravků problematická (tab. 2)^{10, 11)}.

U různých vápenatých solí je rozdílný obsah elementárního vápníku v jednotlivých molekulách, respektive z nich komerčně nebo magistraliter připravených injekčních (infuzních) roztoků, což dokumentuje tabulka 3.

Použití jednotlivých solí v medicíně vyplývá z jejich fyzikálně-chemických vlastností (disociace, charakter vazby), místní dostupnosti a zvyklostí, ale především z jejich vhodnosti v jednotlivých indikacích. Ačkoliv by se mohlo zdát, že infuzní roztoky s chloridem vápenatým poskytují větší množství vápníku, navíc vysoce ionizovaného, dává se jednoznačně přednost glukonátovým solím z důvodu podstatně menšího podráždění stěny cév. Pokud je to možné, je podávání vápníku vyhrazeno do centrálního řečiště¹²⁾. Výjimečně některá pracoviště (Chang Gung Memorial hospital, Taiwan) v urgentních stavech podávají chloridovou sůl vápníku v nosném roz-

Tab. 2. Obsah hliníku v běžně dostupných přípravcích v České republice

Přípravek/výrobce	Obsah hliníku	
	2/2012	6/2017
Sol. calcii chloridi 6,71 % (m/m) 250,0 g/OPSL VFN Praha		< 0,5 mg/kg
Calcium gluconicum 10 %/B. Braun	48,9 µg/l	< 0,5 mg/kg
CALCIUM CHLORATUM/Biotika		< 0,5 mg/kg
CALCIUM Biotika/Biotika	3790,0 µg/l	2,8 mg/kg

Tab. 3. Obsah elementárního vápníku v jednotlivých molekulách, respektive injekčních (infuzních) roztocích

Sloučenina vápníku	Procentuální zastoupení vápníku v molekule	Používaná procentuální (m/V) koncentrace injekčního (infuzního) roztoku	Obsah v mg (mmol) vápníku v 1 ml roztoku používané koncentrace (viz předchozí sloupec)
Calcii chloridum dihydricum	27,2	6,71	18,3 (0,456)
Calcii chloridum hexahydricum	18,2	10	18,3 (0,456)
Calcii gluconas monohydricus pro iniectione	8,9	9,6	9,03 (0,225)

toku 5% glukosy z důvodu rychlejšího účinku. Zároveň ovšem tato pracoviště upozorňují na závažné nekrózy při extravazaci těchto infuzních roztoků¹³⁾.

Parenterální podání vápenatých solí je vyhrazeno především pro akutní symptomy hypokalcemie, kdy se kromě substituce vápníku (300–500 mg elementárního kalcia) doplňuje i vitamin D, avšak jejich použití zahrnuje také stavy hyperkalemie a hypermagnezemie, otravu fluoridy, fluorem, kyselinou fluorovodíkovou, kyselinou šťavelovou a jejími solemi, sníženou kontraktilitu myokardu při předávkování blokátory vstupu vápníku nebo betablokátory a kardiovaskulární resuscitaci. Dále se uplatňují jako pomocná léčba při akutních alergických stavech, svědících dermatózách, mokvajících a generalizovaných ekzémech a dále pak jako součást parenterální výživy AIO a jako pomocné léčivo při kontinuální náhradě funkce ledvin. Intravenózní léčba solemi vápníku je rovněž indikována při záchvatu křečí, laryngospazmu, bronchospazmu a alteraci psychického stavu. Při současné hypomagnezémii je nutné nejprve doplnit hořčík¹⁴⁾. Nejasná je v současné době substituce vápníku u septických pacientů, kdy je zdokumentováno, že koncentrace ionizovaného vápníku je snížena, což je spojováno se zvýšenou mortalitou těchto pacientů. Navíc se zdá, že podávání vápníku v těchto stavech snižuje nutnost podávání inotropních a vazopresorických léčiv. Ovšem u septických krys je popsáno zvýšení úmrtnosti v důsledku potlačení funkce myokardu. Také v humánní medicíně se soudí, že podávání vápníku septickým pacientům je spíše bez efektu. Přesto je např. v Japonsku v této indikaci občas podáván¹⁵⁾.

Substituční dodání vápníku je nezastupitelné v neonatologii, především u předčasně narozených dětí. U těchto pacientů se spolu s fosforečnany podává ve vysokých koncentracích, v případě AIO při redukováném objemu. V těchto systémech AIO se dává jednoznačně přednost

organickým solím vápníku z důvodu nižší disociovatelnosti soli. Tím se zvyšuje především kompatibilita Ca^{2+} a H_2PO_4^- , snižuje se množství volného ionizovaného Ca^{2+} , navíc glukonátový anion má větší sterický efekt než chloridový anion, což snižuje disociační konstantu. Další výhodou organických solí vápníku v systémech AIO je jejich dobrá kompatibilita s tukovou emulzí. Může se dosahovat vyšších koncentrací, aniž dojde k překročení kritické hodnoty zeta potenciálu a rozpadu směsi AIO. Za limitní souhrnnou koncentraci těchto elektrolytů se považuje 8 mmol/l. Množství elektrolytů, které se teoreticky podílejí na shlukování tukové emulze, bývá vyjádřeno číslem označovaným jako CAN (critical aggregation number)¹⁶⁾.

Mezi další faktory ovlivňující riziko inkompatibilit s vápenatými solemi patří¹⁷⁾:

- pH směsi
- koncentrace hořečnatých iontů
- koncentrace glukosy
- koncentrace a složení aminokyselinových roztoků
- osmolarita roztoků
- přítomnost tukové emulze
- pořadí při mísení jednotlivých složek směsi
- doba uchovávání před aplikací
- teplota
- rychlost podávání infuze
- současné podávání dalších léčiv

Závěrem lze konstatovat, že parenterální přípravky s obsahem vápníku mají nezastupitelné místo v terapii hypokalcemie a v řadě dalších indikací. Je nutné respektovat charakter jednotlivých sloučenin vápníku nejen z hlediska medicínského, tak i fyzikálně-chemického, lékopisného, obsahového a zvykového. Ve většině indikací by se s ohledem na specifika lidského organismu a zároveň na vlastnosti molekul obsahujících vápník měly spíše

upřednostňovat organické sloučeniny vápníku, i za cenu dodávky většího objemu roztoku.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Cooper M. S., Gittoes N. J.** Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008; 336, 1298–1302.
2. **Broulík P.** Diferenciální diagnóza hypokalcemie. *Interní Med.* 2009; 11(11), 507–510.
3. **Shoback D.** Hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359, 391–403.
4. **Minisola S., Pepe J., Piemonte S., Cipriani C.** The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015; 350, h2723.
5. **Forsythe R. M., Wessel C. B., Billiar T. R., Angus D. C., Rosengart M. R.** Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 4, CD006163.
6. ČL 2009, doplněk 2010–2016. Praha: Grada Publishing 2016.
7. **Smith B. S., Kothari H., Hayes B. D., Tataronis G., Hudlin M.** Effect of additive selection on calculated aluminum content of parenteral nutrient solutions. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2007; 64, 730–739.
8. **Huston R. K., McCulley E. A., Markell A. M., Heisel C. F., Lewallen P. K.** Neonatal parenteral nutrition containing calcium chloride and sodium phosphate: mineral intake and aluminum content. *ICAN Infant. Child Adolescent Nutr.* 2012; 4, 137–142.
9. **Poole R. L., Hintz S. R., Mackenzie N. I., Kerner J. A.** Aluminum exposure from parenteral nutrition: meeting the new FDA regulation. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2008; 32, 242–246.
10. ALS, protokol o zkoušce, FP12Q0077. Praha: OPSL VFN 2012.
11. ALS, protokol o zkoušce, FP17Q0268. Praha: OPSL VFN 2017.
12. Jones & Bartlett learning LLC. Calcium Imbalances. Chapter 6. <https://www.jblearning.com/> (20. 7. 2017).
13. **Jucgla A., Sais G., Curco N., Marcoval J., Moreno A., Peyri J.** Calcinosis cutis following liver transplantation: a complication of intravenous calcium administration. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132(2), 275–278.
14. SÚKL. Databáze léků, AISLP, SPC, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (20. 7. 2017).
15. **Collage R. D., Howell G. M., Zhang X., Stripay J. L., Lee J. S., Angus D. C., Rosengart M. R.** Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase signaling. *Crit. Care Med.* 2013; 41(11), 352–360.
16. **Driscoll D. F.** Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: Setting the bar according to pharmacopeial standards. *Current Opin. Clin. Nutr. Med. Care* 2005; 8, 297–303.
17. **Trissel, L. A.** Handbook on Injectable Drugs. 14th ed. USA, ASHP 2007.