

การใช้ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมสำหรับป้องกันโรคกระดูกพรุนในหญิงหมดประจำเดือน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ขวัญวิวัฒน์ ศรีวิฑูรย์¹, วีรศักดิ์ สิงหนัดกิจ², ทิพวรรณ ศิริเกียรติทอง³, พรอนงค์ อร่ามวิทย์¹

¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมในหญิงหมดประจำเดือนสำหรับป้องกันโรคกระดูกพรุน และอันตรกิริยาต่อยาที่ได้รับร่วมกัน **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในหญิงหมดประจำเดือน อายุ 40 – 80 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะกระดูกบางครั้งแรกร่วมกับได้รับผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม 2563 **ผลการวิจัย:** กลุ่มตัวอย่างจำนวน 169 คน อายุเฉลี่ย 62.96 ± 9.14 ปี ร้อยละ 94.67 ได้รับแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ด รองลงมาคือ แคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดฟู และแคลเซียมอะซีเตตชนิดเม็ด ปริมาณแคลเซียมเสริมเฉลี่ย 403.85 ± 77.15 มิลลิกรัมต่อวัน คู่อันตรกิริยาที่พบมากที่สุดคือกลุ่ม proton pump inhibitors (ร้อยละ 50) โดยมีผลลดการดูดซึมของแคลเซียมคาร์บอเนต ตามด้วยยา levothyroxine ร้อยละ 18.75, polyvalent cation ร้อยละ 15.00 และ fluoroquinolones ร้อยละ 7.50 ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมอาจลดประสิทธิภาพการรักษาของยาอื่น **สรุป:** แคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดเป็นผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมที่นิยมใช้ทางการแพทย์มากที่สุด และพบความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงควรแนะนำการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมให้ถูกต้องเพื่อหลีกเลี่ยงคู่อันตรกิริยาจากยาต่าง ๆ

คำสำคัญ: ภาวะกระดูกบาง ภาวะกระดูกพรุน ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม หญิงวัยหมดประจำเดือน อันตรกิริยาต่อยา

รับต้นฉบับ: 23 พ.ค. 2565, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 28 มิ.ย. 2565, รับลงตีพิมพ์: 8 ก.ค. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: พรอนงค์ อร่ามวิทย์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

E-mail: aramwit@gmail.com

Use of Calcium Supplements for the Prevention of Osteoporosis in Postmenopausal Women at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

Kwanwivat Sriwitoon¹, Weerasak Singhatanadgige², Tippawan Siritientong³, Pornanong Aramwit¹

¹Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

²Department of Orthopaedics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

³Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstract

Objectives: To examine the uses of calcium supplements for osteoporosis prevention in Thai postmenopausal women and possible interactions with concomitant medications. **Methods:** This retrospective descriptive study collected data from the medical records of 40 to 80-year-old postmenopausal women who had first diagnosis of osteopenia and received calcium supplements at King Chulalongkorn Memorial Hospital between 1 January – 31 December 2020. **Results:** This study included 169 postmenopausal women with average age of 62.96 ± 9.14 years old. The most commonly prescribed drugs were calcium carbonate tablets (94.67%), followed by calcium carbonate effervescent tablets and calcium acetate tablets. Average amount of prescribed doses was equivalent to 403.85 ± 77.15 mg of calcium/day. The most commonly prescribed drugs interacting with calcium supplements were proton pump inhibitors (50%) resulting in the reduction of calcium absorption, levothyroxine (18.75%), polyvalent cation (15%) and fluoroquinolones (7.50%). Calcium supplement may reduce the efficacy of concomitant medications. **Conclusions:** Calcium carbonate tablet was the most commonly prescribed calcium supplement which entailed a possible risk of drug interaction. Therefore, healthcare professionals should advise the appropriate intake of calcium products to avoid interactions with concomitant medications.

Keywords: osteopenia, osteoporosis, calcium supplement, postmenopausal women, drug interaction

บทนำ

ภาวะกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ ส่งผลกระทบต่อความพิการ และคุณภาพชีวิตที่แย่ลงของผู้ป่วย (1, 2) ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลและชะลอการดำเนินไปของโรคตั้งแต่ช่วงการตรวจพบภาวะกระดูกบาง (3) สำหรับประเทศไทยมีรายงานความชุกของภาวะกระดูกบางในผู้หญิงอายุ 40 - 80 ปี ประมาณร้อยละ 27 - 37 โดยเฉพาะบริเวณกระดูกสันหลังและกระดูกคอสะโพก (4) ร่วมกับพบรายงานการเกิดกระดูกสะโพกหักที่สูงขึ้น (5) ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนจึงเป็นกลยุทธ์สำคัญเพื่อไม่ให้ผู้ป่วยเกิดภาวะกระดูกหักและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

ภาวะฮอร์โมนเอสโตรเจนลดลงในหญิงหมดประจำเดือนเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อโรคกระดูกพรุน ทำให้การสร้างกระดูกลดลงและการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นโดยทั่วไปเพศหญิงมีมวลกระดูกสูงสุดในช่วง 30 - 40 ปี จากนั้นเริ่มสูญเสียมวลกระดูกอย่างช้า ๆ และสูญเสียอย่างรวดเร็วใน 3 - 5 ปีแรกของการหมดประจำเดือน (6) ยิ่งหมดประจำเดือนเร็วความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนยิ่งสูงขึ้น (7) เช่นเดียวกับผู้ที่มีดัชนีมวลกายน้อย ครอบครัวยุติการกระดูกหักมาก่อน การสูบบุหรี่เป็นประจำ รวมถึงการบริโภคแคลเซียมและวิตามินดีไม่เพียงพอ (6) การป้องกันโรคกระดูกพรุนเน้นการปรับพฤติกรรมเป็นหลัก ได้แก่ การออกกำลังกายชนิดออกแรงต้านน้ำหนัก การหยุดสูบบุหรี่หรือการบริโภคแคลเซียมและวิตามินดีให้เพียงพอ (3) ปริมาณแคลเซียมต่อวันที่หญิงหมดประจำเดือนควรได้รับคือ 1,000 - 1,200 มิลลิกรัม (8-10) เพื่อลดการสูญเสียมวลกระดูกตามวัยให้น้อยที่สุด ผู้ที่รับประทานอาหารไม่ครบ 5 หมู่ หรือผู้สูงอายุที่มีความสามารถในการดูดซึมแคลเซียมและการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารลดลง อาจทำให้ได้รับแคลเซียมไม่เพียงพอต่อความต้องการประจำวัน (11) จึงจำเป็นต้องเสริมแคลเซียมเพิ่มเติม ผู้สูงอายุมักมีการใช้ยาที่หลากหลายตามโรคประจำตัว จึงเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยาได้มากกว่าวัยหนุ่มสาว ผลิตภัณฑ์แคลเซียมที่ได้รับร่วมกันอาจมีผลลดการดูดซึมของยาบางชนิด หรือยาบางชนิดมีผลต่อการดูดซึมแคลเซียม ทำให้ผลการรักษาไม่เป็นที่ไปตามเป้าหมายได้

จากการทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทยยังไม่พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมสำหรับป้องกันโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมด

ประจำเดือนโดยตรง และในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอาจมีการใช้ยาอื่นเพื่อรักษาโรคร่วม การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมในหญิงหมดประจำเดือน อันตรกิริยาต่อยาที่ได้รับร่วมกัน เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนในการป้องกันโรคกระดูกพรุน

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ติดตามการได้รับผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมตั้งแต่ระยะเวลา 1 มกราคม - 31 ธันวาคม 2563 โดยการวิจัยได้รับการรับรองการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย (IRB no. 596/64, COA no. 1092/2021) ขอบเขตการวิจัย คือการศึกษารูปแบบการได้รับผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมในหญิงหมดประจำเดือนที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะกระดูกบาง และอันตรกิริยาต่อผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม

ตัวอย่าง

ผู้วิจัยสืบค้นฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยเพื่อคัดเลือกรูปแบบตัวอย่าง โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยเพศหญิงอายุตั้งแต่ 40 - 80 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะกระดูกบางครั้งแรกด้วยการตรวจความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่อง dual energy x-ray absorptiometry scan บริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอว กระดูกสะโพก และมีค่าความหนาแน่นของมวลกระดูก (ระดับ T-score) อยู่ในช่วง -1 ถึง -2.5 หรือ Z-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2 ร่วมกับได้รับผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมตามบัญชียาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในระยะเวลา 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (eGFR น้อยกว่า 30 ml/min) หรือผู้ที่เป็น metabolic bone disease เช่น osteomalacia, rickets, Paget's disease หรือผู้ที่เป็นโรคเม็เร็งระยะแพร่กระจายไปยังกระดูก หรืออยู่ในขณะได้รับการฉายรังสี

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบฟอร์มเก็บข้อมูล ประกอบด้วย 2 ส่วน ส่วนที่ 1 เป็นข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ระยะการมีประจำเดือน สิทธิการรักษา โรคประจำตัว ประวัติกระดูกหัก ประวัติโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกหักในครอบครัว พฤติกรรมการสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ ระดับ

T-score ส่วนที่ 2 เป็นข้อมูลผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม ได้แก่ วันที่ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม ชนิดผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม วิธีใช้และจำนวนที่ได้รับ ปริมาณแคลเซียมต่อวัน ยาที่ได้รับร่วมกัน อันตรกิริยาต่อยาที่ได้รับร่วมกัน โดยอ้างอิงจาก handbook of drug-nutrient interactions ของ Boullata (12) และฐานข้อมูล Lexi-drugs online (13)

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา สำหรับตัวแปรเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ปริมาณแคลเซียมที่ได้รับต่อวัน ระดับ T-score แสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีตัวแปรเชิงคุณภาพ ได้แก่ ชนิดผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม สิทธิการรักษา โรคประจำตัว ระยะการมีประจำเดือน ยาที่ได้รับร่วมกัน ประวัติการเกิดกระดูกหัก ประวัติโรคกระดูกพรุนหรือการเกิดกระดูกหักในครอบครัว การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ อันตรกิริยาต่อยาที่ได้รับร่วมกัน แสดงเป็นความถี่ และร้อยละ โดยใช้โปรแกรม STATA version 16 (StataCorp LLC, Texas, USA)

ผลการวิจัย

จากการสืบค้นข้อมูลย้อนหลังในระยะเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม 2563 พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะกระดูกบางครั้งแรกพร้อมกับได้รับผลิตภัณฑ์

เสริมแคลเซียมจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จำนวนทั้งหมด 251 คน ถูกคัดออก 82 คน เนื่องจากเป็นโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายไปยังกระดูก หรืออยู่ระหว่างการได้รับรังสีรักษาหรือไม่มีข้อมูลด้านการทำงานของไต ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมดคือ 169 คน

ข้อมูลพื้นฐาน

กลุ่มตัวอย่างเป็นหญิงหมดประจำเดือนอายุ 41 – 80 ปี มีดัชนีมวลกายเฉลี่ยอยู่ในภาวะน้ำหนักเกิน (24.59 ± 3.93 กิโลกรัม/ตารางเมตร) โรคประจำตัวเป็นกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases) เช่น โรคความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน หรือโรคมะเร็ง เป็นต้น ผู้ที่เป็นโรคมะเร็งแบ่งเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ร้อยละ 59.52 มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเม็ดเลือด ร้อยละ 9.52 มะเร็งรังไข่ มะเร็งต่อมไทรอยด์ มะเร็งลำไส้และไส้ตรง ร้อยละ 7.14 และมะเร็งมดลูก ร้อยละ 4.76 ตัวอย่างมีประวัติกระดูกหักและครอบครัวเป็นโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกหัก ร้อยละ 5.92 (10 คน) และร้อยละ 1.18 (2 คน) ตามลำดับ ประวัติข้อมูลดังกล่าวส่วนใหญ่ไม่ระบุในฐานข้อมูล เช่นเดียวกับข้อมูลการสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ รายการยาที่ได้รับร่วมกันส่วนใหญ่เป็นยารักษาโรคประจำตัว ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (N=169)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
อายุ (ปี) (เฉลี่ย $\pm$ SD)	62.96 $\pm$ 9.14	
อายุหมดประจำเดือน (ปี) (เฉลี่ย $\pm$ SD) (N=52)	47.63 $\pm$ 5.61	
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร) (N=152)		
น้อยกว่า 18.5	5	3.29
18.5 – 22.9	52	34.21
23 – 24.9	31	20.39
25 – 29.9	50	32.90
มากกว่า 30	14	9.21
ระยะการมีประจำเดือน		
หมดประจำเดือน	151	89.35
หมดประจำเดือนจากการผ่าตัดรังไข่ 2 ข้าง	18	10.65
ระดับ T-score (เฉลี่ย $\pm$ SD)		
บริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอว	-1.19 $\pm$ 0.07	
บริเวณกระดูกคอสะโพก	-1.62 $\pm$ 0.04	

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (N=169)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
โรคประจำตัว		
ไขมันในเลือดสูง	95	28.27
ความดันโลหิตสูง	79	23.51
ภาวะกระดูกและข้อเสื่อม	51	15.19
โรคเบาหวาน	42	12.50
เบาหวาน	29	8.63
โรคภูมิแพ้ทางผิวหนัง	12	3.57
ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ	11	3.27
โรคทางจิตเวช	7	2.08
โรคหลอดเลือดสมองและหัวใจ	5	1.49
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	3	0.89
โรคลมชัก	2	0.60
ไม่มีโรคประจำตัว	18	10.65
ยาที่ได้รับร่วมกัน		
วิตามินดี	155	27.43
ยาลดไขมันในเลือด	84	14.87
ยาลดความดันโลหิต	73	12.92
ยาบรรเทาอาการปวด	49	8.67
วิตามิน	44	7.79
ยากลุ่มลดกรด	41	7.26
ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด	24	4.25
ยาต้านฮอร์โมนเอสโตรเจน	21	3.54
ยาฮอร์โมนไทรอยด์	15	2.65
ยาต้านเกล็ดเลือดและละลายลิ่มเลือด	12	2.12
การรักษาโรคซึมเศร้าหรือจิตเวช	12	2.12
ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์	10	1.77
ยากดภูมิคุ้มกัน	9	1.59
ยาป้องกันการเกิดกระดูกหัก	7	1.24
ยาฆ่าเชื้อกลุ่ม fluoroquinolones	6	1.06
ยากันชัก	2	0.35
ยาต้านรีโทรไวรัส	2	0.35

รูปแบบการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม

กลุ่มตัวอย่างได้รับแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ด 1,000 มิลลิกรัม (เทียบเท่าปริมาณแคลเซียม 400 มิลลิกรัม) มากที่สุด รองลงมาคือ แคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดฟู 625 มิลลิกรัม และแคลเซียมอะซิเตต 1,000 มิลลิกรัม (แคลเซียมทั้งสองชนิดเทียบเท่าปริมาณแคลเซียม

250 มิลลิกรัม) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง คิดเป็นปริมาณแคลเซียมเสริมเฉลี่ยต่อวันเท่ากับ 403.85 ± 77.15 มิลลิกรัม ปริมาณแคลเซียมเสริมต่ำสุดและสูงสุดต่อวัน คือ 250 และ 800 มิลลิกรัม กลุ่มตัวอย่างบางรายได้รับแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดวันละ 2 ครั้ง โดยเป็นผู้ที่มีภาวะกระดูกและข้อเสื่อม (2 คน) โรคเบาหวาน (2 คน) และผู้ที่

ตารางที่ 2. การได้รับผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม (N=169)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
ชนิดผลิตภัณฑ์แคลเซียม		
แคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ด 1 กรัม	160	94.67
แคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดฟู 625 มิลลิกรัม	7	4.14
แคลเซียมอะซีเทต 1 กรัม	2	1.18
วิธีการรับประทาน		
1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหาร	161	95.27
1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหาร	1	0.59
1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน	2	1.18
1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น	5	2.96
ประวัติการได้รับแคลเซียม		
ก่อนวินิจฉัยภาวะกระดูกบาง	74	43.79
หลังวินิจฉัยภาวะกระดูกบาง	95	56.21
การปรับเปลี่ยนผลิตภัณฑ์แคลเซียม		
ไม่มีการปรับเปลี่ยน	161	95.27
มีการปรับเปลี่ยน	8	4.73

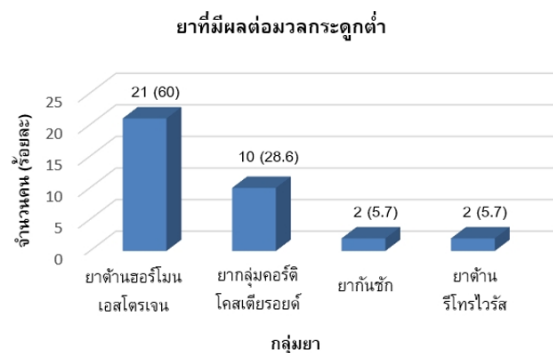
รับประทานยาเพรดนิโซโลนร่วมกับยากันชัก (1 คน) ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 2

การปรับเปลี่ยนผลิตภัณฑ์แคลเซียมในระหว่าง 1 มกราคม – 31 ธันวาคม 2563 แบ่งออกเป็น การปรับขนาดเพิ่มขึ้นจากปริมาณแคลเซียม 400 มิลลิกรัมต่อวันเป็น 800 มิลลิกรัมต่อวัน (1 คน) เนื่องจากตรวจพบกระดูกหัก และเปลี่ยนจากแคลเซียมอะซีเทต 250 มิลลิกรัมต่อวันเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ด 800 มิลลิกรัมต่อวัน โดยไม่ทราบเหตุผลผลการปรับ (1 คน) การปรับลดขนาดจากปริมาณแคลเซียม 800 มิลลิกรัมต่อวันเป็น 400 มิลลิกรัมต่อวัน (2 คน) เนื่องจากหนึ่งคนมีระดับแคลเซียมในเลือดสูง อีกคนปรับลงหลังจากผ่าตัดภาวะกระดูกเสื่อมเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ การเปลี่ยนชนิดจากแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดฟู (3 คน) แคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดฟูเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ด (1 คน) และเปลี่ยนชนิดพร้อมเพิ่มขนาดแคลเซียมดังที่กล่าวไปข้างต้น (1 คน)

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับผลิตภัณฑ์แคลเซียมก่อนการวินิจฉัยภาวะกระดูกบางเป็นผู้สูงอายุ (อายุเฉลี่ย 62.50 ± 9.01 ปี) ร่วมกับมีประวัติกระดูกหักหรือคอรั่วเป็นโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกหัก มีโรคประจำตัวเป็นลมชัก โรคหลอดเลือดสมองและหัวใจ โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องตัวเอง

โรคทางจิตเวช โรคเบาหวาน ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ ภาวะกระดูกและข้อเสื่อม เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 3

กลุ่มตัวอย่าง 33 คน (ร้อยละ 19.53) รับประทานที่มีผลต่อมวลกระดูกต่ำ โดยเป็นยาต้านฮอร์โมนเอสโตรเจนมากที่สุด ตามด้วยยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยากันชัก และยาด้านรีโทรไวรัส ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1. ยาที่มีผลต่อมวลกระดูกต่ำที่ตัวอย่างได้รับ (N=33)

วิตามินดีเป็นยาที่กลุ่มตัวอย่างเกือบทุกคนได้รับความรู้เกี่ยวกับผลิตภัณฑ์แคลเซียม มีกลุ่มตัวอย่าง 7 คน (ร้อยละ 4.14) รับประทานป้องกันการเกิดกระดูกหัก ได้แก่ ยากลุ่ม bisphosphonates รูปแบบรับประทานหรือรูปแบบฉีด หรือ denosumab โดยเป็นผู้มีอายุเฉลี่ย 63.86 ± 10.85 ปี ดัชนี

ตารางที่ 3. ร้อยละของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับผลิตภัณฑ์แคลเซียมก่อนการวินิจฉัยภาวะกระดูกบางจำแนกตามโรคประจำตัว

โรคประจำตัว	จำนวน*	ร้อยละ
โรคลมชัก (N=2)	2	100.00
โรคหลอดเลือดสมองและหัวใจ (N=5)	3	60.00
โรคภูมิต้านทานเนื้อเยื่อตัวเอง (N=12)	7	58.33
โรคทางจิตเวช (N=7)	4	57.14
โรคเบาหวาน (N=29)	16	55.17
ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (N=11)	6	54.55
กระดูกและข้อเสื่อม (N=51)	26	50.98
โรคมะเร็ง (N=42)	20	47.62
ความดันโลหิตสูง (N=79)	36	45.57
ไขมันในเลือดสูง (N=95)	41	43.16

* จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับผลิตภัณฑ์แคลเซียมก่อนการวินิจฉัยภาวะกระดูกบาง

N: จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำแนกตามโรคประจำตัว

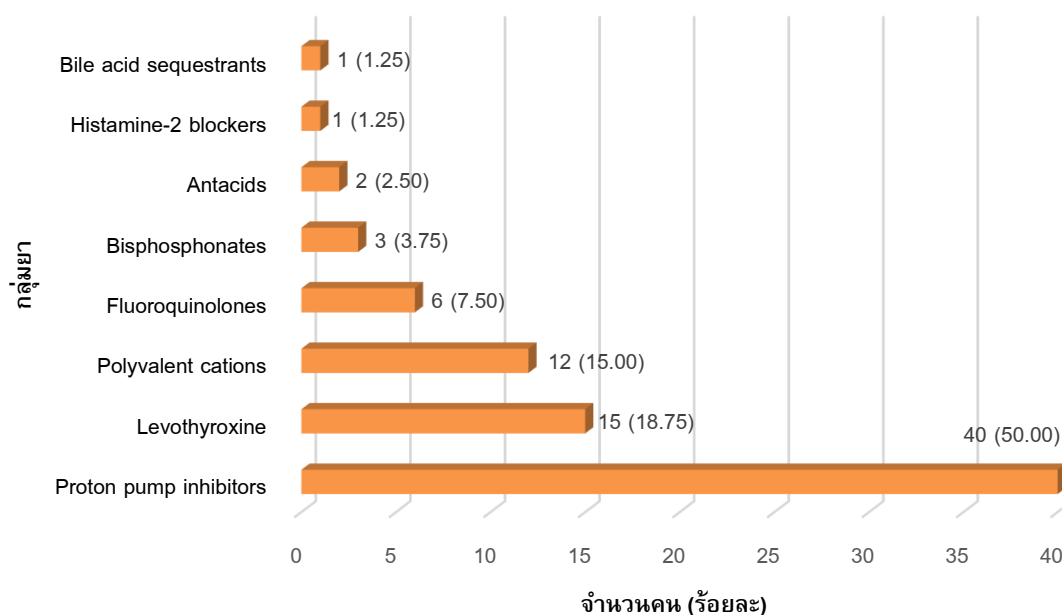
มวลกายเฉลี่ย 21.94 ± 3.05 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (6 คน) มีประวัติกระดูกหัก 2 คน ได้รับยาต้านฮอร์โมนเอสโตรเจน 1 คน หมดประจำเดือนตั้งแต่อายุ 40 ปี 1 คน และมีประวัติผ่าตัดไส้ 1 คน

อันตรกิริยากับผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม

การศึกษาพบอันตรกิริยาของผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมต่อยาที่ได้รับร่วมกัน 80 คู่อันตรกิริยาในตัวอย่าง 64 คน คิด

เป็นร้อยละ 37.87 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด โดยกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) (omeprazole, rabeprazole, lansoprazole และ pantoprazole) เป็นยาในคู่อันตรกิริยาที่พบสูงสุด รองลงมาคือ ฮอร์โมนไทรอยด์ (levothyroxine) แร่ธาตุมีประจุ (polyvalent cations) ได้แก่ ธาตุเหล็ก สังกะสี หรือแมกนีเซียม ยาฆ่าเชื้อกลุ่ม fluoroquinolones ยาป้องกันกระดูกหักกลุ่ม bisphosphonates รูปแบบรับประทาน ยาลดกรด antacid ตามลำดับ (รูปที่ 2)

คู่อันตรกิริยาของผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม



รูปที่ 2. คู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาต่อผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ (N=64)

การอภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่า แคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดเป็นผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมที่ใช้สำหรับป้องกันโรคกระดูกพรุนในหญิงหมดประจำเดือนมากที่สุด รองลงมาคือแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดฟู ตามด้วยแคลเซียมอะซีเทต เนื่องจากแคลเซียมคาร์บอเนตให้ปริมาณแคลเซียมสูงสุด ร้อยละ 40 และราคาถูกเมื่อเทียบกับเกลือแคลเซียมชนิดอื่น ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย แคลเซียมคาร์บอเนต 1 กรัม เม็ดละ 1 บาท แคลเซียมคาร์บอเนต 625 มิลลิกรัม รูปแบบเม็ดฟู เม็ดละ 5.25 บาท และแคลเซียมอะซีเทต 1 กรัม เม็ดละ 4 บาท อีกทั้งแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดถูกบรรจุในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติ (14) จึงสามารถเบิกได้ทุกสิทธิการรักษา ในขณะที่แคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดฟูและแคลเซียมเกลือชนิดอื่นผู้ป่วยต้องชำระเงินเอง จึงพบการใช้น้อยกว่า

โดยทั่วไปหญิงหมดประจำเดือนควรได้รับแคลเซียม 1,000 – 1,200 มิลลิกรัมต่อวันเพื่อลดการสูญเสียมวลกระดูกที่เกิดมากขึ้นตามวัยให้น้อยที่สุด แม้ว่าความเห็นในเรื่องประโยชน์ในการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมสำหรับป้องกันกระดูกหักในหญิงหมดประจำเดือนสุขภาพดียังมีความขัดแย้งกันอยู่ (7, 15-17) แต่การได้รับผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมในปริมาณ 500 มิลลิกรัมต่อวันสามารถเพิ่มมวลกระดูกและชะลอการเสื่อมลงของมวลกระดูกได้ (15, 16, 18) ซึ่งสูงกว่าปริมาณแคลเซียมเสริมเฉลี่ยต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับในการศึกษานี้ ทั้งนี้กลุ่มตัวอย่างอาจได้รับปริมาณแคลเซียมเสริมจากแหล่งอื่น ๆ ร่วมด้วยในผู้ที่มีภาวะกระดูกหักหรือได้รับยาที่มีผลต่อมวลกระดูกต่ำ อาจต้องการปริมาณแคลเซียมสูงกว่าปกติเพื่อใช้ในการกระบวนการซ่อมแซมกระดูก (19, 20) จึงพบการเสริมแคลเซียมในขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวัน

การปรับรูปแบบหรือชนิดเกลือแคลเซียมจากแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดเป็นรูปแบบเม็ดฟู หรือแคลเซียมคาร์บอเนตเป็นแคลเซียมอะซีเทต อาจเนื่องมาจากอาการท้องผูก ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการรับประทานแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ด โดยแคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดฟูและแคลเซียมอะซีเทตมีการละลายดีกว่าแคลเซียมคาร์บอเนต (21, 22) จึงลดการเกิดอาการข้างเคียงได้ แต่ปริมาณแคลเซียมที่ได้อาจลดลงไปด้วย จึงจำเป็นต้องเพิ่มความถี่การใช้ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม อย่างไรก็ตามการเลือกผลิตภัณฑ์เสริม

แคลเซียมควรพิจารณาปริมาณแคลเซียมที่ได้จากผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด การดูดซึม อาการข้างเคียง ราคา และปริมาณแคลเซียมที่ได้รับต่อวันทั้งหมดจากการบริโภคอาหารร่วมด้วย เพื่อให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมอาจพบการใช้ในผู้ป่วยอื่น ๆ นอกจากผู้ป่วยกระดูกบางได้ เช่น ผู้ที่มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำจากการตัดต่อมไทรอยด์อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนแคลเซียมในเลือดต่ำ (23) โรคลมชัก โรคภูมิแพ้ทานเนื้อเยื่อตัวเอง โรคมะเร็งเต้านม ทั้งนี้ การใช้ยากันชัก (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ และยาด้านฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลเพิ่มการสลายและลดการสร้างกระดูก และรบกวนการดูดซึมวิตามินดีทำให้มวลกระดูกต่ำ (24, 25) หรือโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจ โรคเบาหวาน ภาวะกระดูกและข้อเสื่อม เป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน

ในหญิงหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูง อาจมีการใช้ยากกลุ่ม bisphosphonates ร่วมกับการเสริมแคลเซียมและวิตามินดีเพื่อป้องกันกระดูกหักได้ (26) ดังผลการศึกษาที่พบผู้ที่ได้รับยากกลุ่ม bisphosphonates เคยกระดูกหักมาก่อน มีดัชนีมวลกายต่ำหมดประจำเดือนก่อนวัยอันควร มีประวัติผ่าตัดรังไข่ ได้รับยาที่มีผลต่อมวลกระดูกต่ำ ซึ่งเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนได้มากขึ้นกว่าคนปกติ

โดยทั่วไปแคลเซียมเกิดอันตรกิริยาผ่านกลไกการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน มีผลลดการดูดซึมของยาอื่น โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะกลุ่ม fluoroquinolones ซึ่งพบความถี่อันตรกิริยาได้ร้อยละ 26.6 ของผู้ที่ได้รับยากกลุ่มนี้ (27) และมีผลลด area under the curve (AUC) ของยา ciprofloxacin ถึงร้อยละ 42 ทำให้ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อลดลงและเสี่ยงต่อการดื้อยาเพิ่มขึ้น (28) เช่นเดียวกับยา levothyroxine แคลเซียมมีผลลดการดูดซึมของยาร้อยละ 20 – 25 ส่งผลให้ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำแย่ลงได้ (29) ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงการรับประทานพร้อมกัน หรือเว้นระยะห่างอย่างน้อย 2 – 4 ชั่วโมง (13) หรือแยกมื้ออาหารซึ่งยาทั้ง 2 รายการเป็นคู่อันตรกิริยาที่พบได้บ่อย สอดคล้องกับการศึกษาที่พบเป็นลำดับต้น ๆ ของคู่อันตรกิริยา โดยคู่อันตรกิริยาที่พบมากที่สุด คือ ยากลุ่ม PPIs ออกฤทธิ์เพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารส่งผลให้การละลายและการดูดซึมของแคลเซียมลดลงถึงร้อยละ 41 ในผู้สูงอายุหาก

รับประทานตอนท้องว่าง (30) โดยเฉพาะแคลเซียมคาร์บอเนตที่อาศัยความเป็นกรดในการละลายและดูดซึม (22) ทำให้ปริมาณแคลเซียมที่ร่างกายนำไปใช้ได้ลดลง มีรายงานการได้รับยาในกลุ่ม PPIs ในระยะยาวตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป ทำให้การดูดซึมแคลเซียมในทางเดินอาหารลดลงและนำไปสู่การเป็นโรคกระดูกพรุนได้ แต่ข้อมูลยังขัดแย้งกันอยู่ (20, 24) เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม H₂-blockers และ antacids นอกจากนี้ยากกลุ่มวิตามินเสริม เช่น สังกะสี เหล็ก แมกนีเซียมเป็นแร่ธาตุที่มีประจุเหมือนกับแคลเซียม สามารถแย่งกันดูดซึมบริเวณลำไส้เล็กหรือเพิ่มการขับออกทางอุจจาระ (31, 32) ทำให้ร่างกายได้รับแคลเซียมหรือแร่ธาตุดังกล่าวน้อยกว่าปริมาณกำหนด

แม้ว่าคู่มือการปฏิบัติที่ส่งผลต่อการดูดซึมแคลเซียมอาจไม่ส่งผลกระทบอย่างชัดเจนทางคลินิกในระยะสั้น แต่ในระยะยาวอาจกระทบกับประสิทธิภาพในการป้องกันโรคกระดูกพรุน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุและผู้ที่ได้รับผลิตภัณฑ์แคลเซียมคาร์บอเนต ดังนั้นการแนะนำให้ผู้ป่วยเสริมแคลเซียมพร้อมมื้ออาหารหรือหลังอาหารทันทีเพื่อเพิ่มการดูดซึมร่วมกับรับประทานอาหารที่แคลเซียมสูง เป็นแนวทางหนึ่งในการลดความเสี่ยงของอันตรายจากยาดังกล่าวได้มากขึ้น

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาไม่มีการวิเคราะห์เปรียบเทียบถึงเหตุและผล ไม่มีการเก็บข้อมูลด้านปัจจัยที่มีผลต่อการได้รับผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม เช่น ปริมาณแคลเซียมจากอาหารต่อวัน อาการไม่พึงประสงค์จากการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม การติดตามระดับมวลกระดูก หรือระดับแคลเซียมในเลือด เป็นต้น การเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ทำให้ข้อมูลไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ ในอนาคตควรมีการศึกษาโดยใช้รูปแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ติดตามระดับมวลกระดูกหลังรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม หรือศึกษาปัจจัยต่าง ๆ เพิ่มเติมที่ได้กล่าวไปแล้ว คาดว่าจะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยภาวะกระดูกบางได้ดียิ่งขึ้น

สรุป

แคลเซียมคาร์บอเนตรูปแบบเม็ดเป็นผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมที่นิยมใช้เป็นลำดับแรกสำหรับป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนในหญิงหมดประจำเดือน ขนาดปริมาณแคลเซียมเสริมเฉลี่ย 403.85 ± 77.15 มิลลิกรัมต่อวัน ยาที่มีอันตรกิริยากับแคลเซียมที่พบมากที่สุด คือ กลุ่ม PPIs

รองลงมาคือ levothyroxine polyvalent cations และ fluoroquinolones ตามลำดับ ซึ่งป้องกันได้โดยการรับประทานแคลเซียมห่างกับยาอย่างน้อย 2 – 4 ชั่วโมง หรืออาจแยกมื้ออาหาร และแนะนำให้เสริมแคลเซียมพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันทีเพื่อเพิ่มการดูดซึม ร่วมกับแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูงเพิ่มเติมเพื่อให้เพียงพอต่อความต้องการประจำวันในการชะลอการสูญเสียมวลกระดูกสำหรับหญิงวัยหมดประจำเดือน

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จาก ภญ.พวงเพ็ญ ฤทธิ์วีรกุล และแผนกเภสัชกรรมคลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยสำหรับการอำนวยความสะดวกในด้านสถานที่และการเข้าถึงข้อมูล และ พญ. เมธิณี ฉันทาดิษฐ์ ผู้ให้คำแนะนำในกระบวนการเก็บข้อมูลวิจัย ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องทุกรายที่ผู้วิจัยติดต่อประสานงานในการทำวิจัยจนเสร็จสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Vaseenon T, Luevitoonvechkij S, Wongtriratanachai P, Rojanasthien S. Long-term mortality after osteoporotic hip fracture in Chiang Mai, Thailand. J Clin Densitom. 2010; 13: 63-7.
2. Tatangelo G, Watts J, Lim K, Connaughton C, Abimanyi-Ochom J, Borgstrom F, et al. The cost of osteoporosis, osteopenia, and associated fractures in Australia in 2017. J Bone Miner Res. 2019; 34: 616-25.
3. The Royal College of Orthopaedic Surgeons of Thailand and Thai Osteoporosis Foundation. Thai guideline osteoporosis 2010 [online]. 2010 [cited April 20, 2021]. Available from: www.pharutth.net/download1/9.pdf.
4. Limpaphayom K, Taechakraichana N, Jaisamrarn U, Bunyavejchevin S, Chaikittisilpa S, Poshyachinda M, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women. Menopause. 2001; 8: 65-9.
5. Wongtriratanachai P, Luevitoonvechkij S, Songpatanasilp T, Sribunditkul S, Leerapun T, Phadungkiat S, et al. Increasing incidence of hip fracture in

- Chiang Mai, Thailand. *J Clin Densitom.* 2013; 16: 347-52.
6. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16069.
7. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause.* 2017; 24: 371-8.
8. The Developing Committee of Dietary Intake for Thais. Dietary reference intake for Thais 2020. Bangkok: Bureau of Nutrition, Department of Health: Ministry of Public Health; 2020.
9. National Osteoporosis Foundation. Calcium and vitamin [online]. 2018 [cited Nov 6, 2020]. Available from: www.nof.org/patients/treatment/calciumvitamin-d/.
10. Thai Osteoporosis Foundation. Thai guideline osteoporosis 2021 [online]. 2021 [cited April 20, 2021]. Available from: www.thaiendocrine.org/th/wp-content/uploads/2022/03/Executive-summary_FN_1-03-65-2.pdf
11. Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, Neer R, Parfitt AM, Whedon GD. Calcium nutrition and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36: 986-1013.
12. Boullata JI AV. Handbook of drug-nutrient interactions. 2nd ed. New York: Humana Press; 2010.
13. Calcium carbonate. In: Interaction analysis Lexi-drugs online. Hudson (OH): Lexicomp Inc. [online]. 2021 [cited Jun 10, 2021]. Available from: online.lexi.com/lco/action/interact#lookup-tab-content.
14. Thai Food and Drug Administration. National drug information [online]. 2021 [cited Dec 8, 2021]. Available from: data.go.th/dataset/item_64a59021-3316-4e88-a56d-b8669dc99071.
15. Nakamura K, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Kitamura K, Oyama M, et al. Effect of low-dose calcium supplements on bone loss in perimenopausal and postmenopausal Asian women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 2264-70.
16. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Bassford T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006; 354: 669-83.
17. Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013; 158: 691-6.
18. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2015; 351: h4183. doi.org/10.1136/bmj.h4183
19. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur Cell Mater.* 2018; 35: 365-85.
20. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014; 6: 185-202.
21. Emmett M. A comparison of calcium-based phosphorus binders for patients with chronic kidney disease. *Dial Transplant.* 2006; 35: 1-8.
22. Weerapol Y, Cheewatanakornkool K, Sriamornsak P. Impact of gastric pH and dietary fiber on calcium availability of various calcium salts. *Silpakorn University Science and Technology Journal* 2010; 4: 15-23.
23. Xing T, Hu Y, Wang B, Zhu J. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e14 455-e.
24. Nguyen KD, Bagheri B, Bagheri H. Drug-induced bone loss: a major safety concern in Europe. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17: 1005-14.

25. Grober U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*. 2012; 4: 158-66.
26. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104: 1595-622.
27. Eljaaly K, Helal A, Almandeel T, Algarni R, Alshehri S. Multivalent cations interactions with fluoroquinolones or tetracyclines: A cross-sectional study. *Saudi J Biol Sci*. 2021; 28: 6929-32.
28. Pitman SK, Hoang UTP, Wi CH, Alsheikh M, Hiner DA, Percival KM. Revisiting oral fluoroquinolone and multivalent cation drug-drug interactions: Are they still relevant? *Antibiotics (Basel)*. 2019; 8:108. doi: 10.3390/antibiotics8030108.
29. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid*. 2011; 21: 483-6.
30. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med*. 2005; 118: 778-81.
31. Wood RJ, Zheng JJ. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65: 1803-9.
32. Lynch SR. The effect of calcium on iron absorption. *Nutr Res Rev*. 2000; 13: 141-58.