

# ЛЕКЦИЯ №2

Тема: «Средства, влияющие  
на минеральный обмен»

3 курс, 6 семестр

«Стоматология», «Фармакология»

Лектор:

К.ф.н., доц. Дьякова И.Н.



Кальций принимает участие в формировании костной ткани, минерализации зубов, свертывании крови, регуляции процессов возбудимости и сократимости (центральная и периферическая нервная системы, гладкая и скелетная мускулатура, миокард), проницаемости сосудистой стенки, регуляции активности ферментов, выполняет функцию вторичного посредника в передаче сигналов внутри клетки.

Фосфор в виде солей ортофосфорной кислоты входит в состав буферных систем организма, участвует в поддержании осмотического давления жидкостей тела и находится в равновесии как с кристаллической формой фосфата (в костях), так и с органическими соединениями фосфора (нуклеозидфосфаты, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, фосфопротеиды).

Суточная потребность в кальции у взрослого человека составляет примерно 1000 мг. Эта потребность возрастает в подростковом возрасте в период роста и формирования скелета, у женщин во время беременности и лактации, в период менопаузы, у лиц пожилого возраста.

Сенильный возрастной период и период менопаузы часто ассоциированы с развитием остеопороза. Дефицит кальция и гипокальциемия могут развиваться также при нарушении всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте ((ЖКТ) при синдроме мальабсорбции, гипофункции паращитовидных желез, дефиците витамина D, недостаточности функции почек.

Лекарственные препараты можно разделить на следующие группы по происхождению и действующим началам:

- Препараты, содержащие кальций и фосфор (неорганические и органические соединения, содержащие кальций и фосфор, и их сочетания).
- Препараты, содержащие первичные и вторичные регуляторы кальциевого и фосфорного гомеостаза (витамин D и его метаболиты, кальцитонин, эстрогены, глюкокортикоиды).
- Другие лекарственные средства (препараты фтора, бисфосфонаты, тиазиды, иприфлавон, пликамицин (митрамицин), галлия нитрат).

## Фармакодинамическая классификация

1. Препараты, преимущественно угнетающие костную резорбцию (эстрогенные и эстроген-гестагенные препараты, кальцитонины, бисфосфонаты, тиазиды).
2. Препараты, преимущественно стимулирующие костеобразование (фторсодержащие препараты, анаболические стероиды, гормон роста).
3. Препараты, влияющие на оба процесса костного ремоделирования (препараты витамина D и его метаболитов, препараты кальция и фосфора, остеогенон, комбинированные препараты кальция и витамина D, иприфлавон).

<b>Действующее начало</b>	<b>Торговое название (производитель)</b>	<b>Лекарственные формы</b>
Кальция глюконат	Кальция глюконат (ICN Лексредства, ICN Октябрь, ICN Полифарм, ICN Марбиофарм, ICN Томский ХФЗ, Акрихин, Мосхимпрепараты, ЗАО Верофарм, Тюменский ХФЗ и др.).	Таблетки 500-750 мг, ампулы с 5-10 мл 10% раствора для инъекций
Кальция хлорид	Кальция хлорид (ЗАО Верофарм)	Ампула с 10 мл 10% раствора для инъекций
Кальция глицерофосфат	Кальция глицерофосфат (ICN Октябрь, ЗАО Верофарм)	Таблетки 500 мг
Кальция глюбионат	Кальций-сандоз (Novartis)	Ампулы по 10 мл раствора для инъекций, содержащих 10% глюбионата кальция

<p>Кальция лактат/глюконат и карбонат</p>	<p>Кальций-Сандоз форте (Novartis)</p>	<p>Шипучие таблетки для растворения в воде перед приемом. Содержат - кальция лактат/ глюконат и карбонат в количестве, эквивалентном 500 мг кальция</p>
<p>Кальция лактат/глюконат</p>	<p>Кальциум (Лодзь- Польфа).</p>	<p>Таблетки шипучие, содержащие 1,55 г лактата/глюконата кальция</p>

## Препараты, содержащие сочетания солей кальция:

<p>Кальция карбонат+кальция лактат+аскорбиновая кислота</p>	<p>Кальций –С (Slovakofarma) Кальций С 1000 Сандоз (Novartis)</p>	<p>Таблетки шипучие: лактат 200 мг, карбонат 170 мг, аскорбиновая кислота 500 мг Таблетки шипучие: кальция карбонат 327 мг, кальция лактат/ глюконат 1000 мг, аскорбиновая кислота 1000 мг</p>
<p>Кальция глюконат и цитрат, глутаминмонофторфосф ат</p>	<p>Тридин (Rottafarm)</p>	<p>Таблетки для жевания (кальция глюконат и цитрат соответствуют 150 мг кальция и глутаминмонофторфосфат соответствует 5 мг фтора</p>

Используются также комбинированные препараты, содержащие кальций и фосфор с витаминами, микроэлементами и другими компонентами:

- *Кальция карбонат и холекальциферол: Никомед (Nycomed Pharma), Идеос (Innotech International),*
- *Витрум кальциум с вит. D (Unipharm) содержат кальция карбонат (500 мг) и холекальциферол (200 МЕ).*

- **Кальций-D3-Никомед** используется как дополнительный источник кальция и витамина D в подростковом возрасте, при беременности, в постменопаузе. Кальций-D3-Никомед может быть использован как дополнение к специфической терапии остеопороза; в частности, при лечении постменопаузального остеопороза  
Кальций-D3-Никомед гармонично дополняет гормонозаместительную терапию.
- **Кальцивита** (Lab. Roche-Nicholas): витамин D (300 ME), витамин C (1000 мг), кальций (250 мг), витамин B6 (15 мг).

- **Кальцинова** (Krka): Таблетки/гранулят по 30 г на прием: витамин D (100 ME/100 ME), витамин A (1000 ME/1000 ME), витамин C (15/0 мг), кальций (100/300 мг), фосфор (77/232 мг) витамин B6 (0,4/0,5 мг).
- **Остеокеа** (Vitabiotics Ltd): Таблетки, содержащие кальция карбонат (1000 мг), магния гидроокиси (372 мг), цинка сульфата (22 мг) и холекальциферола (100 ME).
- **Фарма-Мед Леди'с формула** для укрепления костной ткани (Pharma Med Inc.): разовая доза (2 таблетки) содержит кальция карбонат (1000 мг), магния окись (500 мг), калия 10 мг, микроэлементы (медь, марганец, кремний, бор, ванадий, молибден), витамин D 50 ME, растительные компоненты (чеснок, люцерна, бурые морские водоросли, чертополох).

Препарат **Остеогенон** (Pierre Fabre Medicament), содержащий оссеин (неколлагеновые и коллагеновые белки), гидроксиапатит и микроэлементы. Выпускается в таблетках по 0,83 г. Препарат отличается хорошей биодоступностью в связи с оптимальным соотношением в его составе кальция и фосфора.

## Состав и форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой	<b>1 табл.</b>
<i>активный компонент</i>	
оссеин-гидроксиапатитное соединение	830 мг
(относится к сухой субстанции) соответствующее:	
оссеин	около 291 мг
состоящий из:	
неколлагеновых пептидов/протеинов	75 мг
коллагенов	216 мг
кальция гидроксифосфат (гидроксиапатит)	около 444 мг
включающий:	
кальций	178 мг
фосфор	82 мг
неактивная органическая фракция ОГС	около 95 мг
(состоящая из липидов, кислоты лимонной, гликозаминогликана, карбонатов в различных соотношениях в зависимости от конкретной партии животного сырья)	
<i>вспомогательные вещества:</i> МКЦ; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат; крахмал картофельный	
<i>оболочка:</i> титана диоксид; тальк; железа оксид желтый; гипромеллоза	

в блистере 10 шт.; в коробке 4 блистера.

Показания к применению препаратов кальция:

1. Алиментарный дефицит.
2. Беременность, лактация, период интенсивного роста, период менопаузы, старческий возраст и другие состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в кальции.
3. Остеопороз и остеомаляция, вяло заживающие переломы, рахит, кариес зубов (профилактика и лечение).
4. Синдром гипокальциемии, ассоциированной с гиперфосфатемией, гипомагниемией, гипоальбуминемией и алкалозом со снижением концентрации ионизированного кальция.
5. Недостаточная функция паращитовидных желез.

6. Аллергические заболевания и реакции, в т. ч. сывороточная болезнь, крапивница, зуд, отек Квинке, бронхиальная астма

7. Воспалительные и экссудативные процессы, в т.ч. пневмония, плеврит, аднексит, эндометрит, повышенная проницаемость сосудов (геморрагический васкулит, лучевая болезнь тетания, туберкулез легких)

8. Гепатит, нефрит, эклампсия, отравление солями магния, щавелевой и фтористой кислотами, экзема, псориаз, слабость родовой деятельности.

**Противопоказания**

# Противопоказания

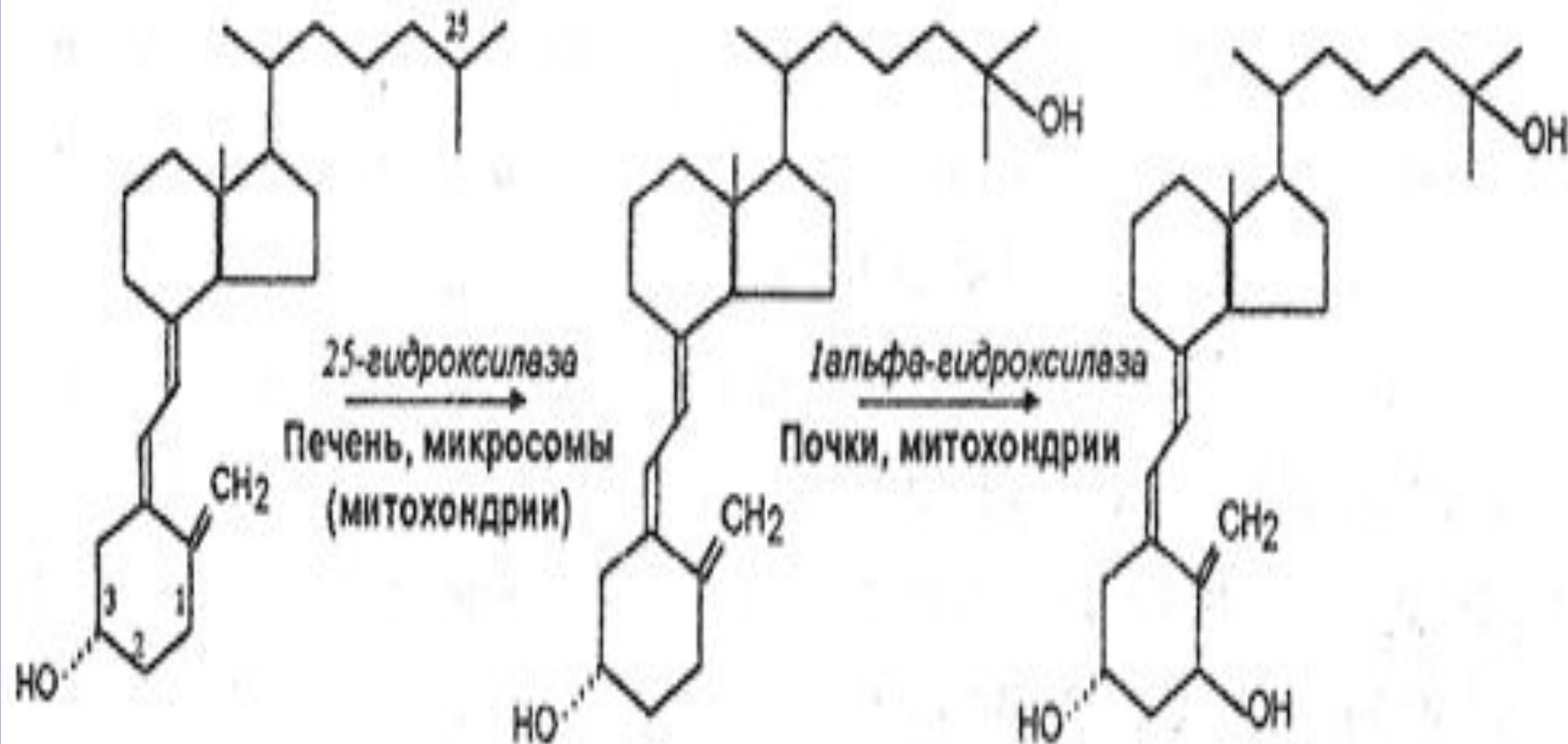
- Гиперчувствительность, гиперкальциемия, атеросклероз, склонность к тромбозам.

# Лекарственные взаимодействия:

- Препараты кальция нарушают всасывание тетрациклинов, препаратов фтора, железа, фенитоина, хинолонов, этидроната. Для уменьшения эффекта взаимодействия рекомендуют “развести” во времени примерно на 3 часа прием препаратов.
- Витамин D улучшает всасывание кальция.
- Препараты кальция усиливают аритмогенное действие сердечных гликозидов.  
В сочетании с тиазидами препараты кальция могут вызвать гиперкальциемию).

# Препараты витамина D и его метаболитов

Витамин D в настоящее время рассматривают как гормон и в литературе утвердился термин “Витамин D-эндокринная система”. Витамин D образуется в коже из дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолетового облучения и поступает с пищей, которая содержит холекальциферол (витамин D3) и эргокальциферол (витамин D2).



**Витамин D<sub>3</sub>**  
**Холекальциферол**

**25-(OH)-D<sub>3</sub>**  
**Кальцифедиол**

**1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>**  
**Кальцитриол**

- Три основных эффекта витамина D
- 1. Повышает всасывание кальция в тонком кишечнике, активирует механизм везикулярного транспорта
- 2. Снижает выделение кальция с мочой и калом
- 3. Способствует минерализации костной ткани

Препараты:

**Кальцитриол.** Суточная доза при длительном лечении составляет 1 .0 мкг в два приема. При ограничении дозы кальция до 600 мг разовую дозу метаболита можно увеличить до 0,6-1 мкг.

**Альфакальцидол** назначают в дозе 0,75-1 мкг в сутки. При проведении курсовой терапии метаболитами витамина D необходим контроль уровня кальция в сыворотке каждые 3 месяца. Если уровень кальция выше 2,6 мМ/л (10,5 мг%) прием препарата прекращают до нормализации концентрации, затем прием возобновляют в дозе 0,25 мкг в сутки с постепенным (за месяц) повышением до начальной.

На базе структуры витамина D2 создан **Дигидротахистерол** (DHT), который является продуктом восстановления витамина D2 и иногда его обозначают как DHT2. Дигидротахистерол в 450 раз менее активен, чем витамин D по антирахитическому действию, но в высоких дозах значительно активнее по **мобилизации минералов кости**, что обосновывает его применение при **гипопаратиреодизме**.

**Кальцитонин** является гипокальциемическим гормоном, синтезируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Механизм действия кальцитонина связывают с тем, что гормон уменьшает "ремоделирующее пространство" костной ткани за счет угнетения остеокластов и увеличивает за счет этого костную массу в первом периоде лечения. Гипофосфатемический и гипокальциемический эффекты связаны с прямым угнетением остеокластической резорбции кости.

В почках под влиянием кальцитонина подавляется реабсорбция кальция и фосфатов, а также натрия, калия и магния. Кальцитонин имеет также другие эффекты, в частности снижает секрецию гастрина и HCl в желудке, повышает секрецию натрия, калия, хлора и воды в кишечнике. При остеопении и остеоллизе кальцитонин понижает интенсивность болевого синдрома, обладая анальгетическим эффектом.

Кальцитонин лосося и угря активнее человеческого, что отчасти связано с более медленным плазменным клиренсом. Кальцитонин лосося имеет больший период полувыведения и меньший клиренс (3 мл/кг/мин).

1. **Миакальцик** (Novartis Pharma) - синтетический кальцитонин лосося. Лекарственные формы: раствор для инъекций (ампулы кальцитонина 100 МЕ/мл), дозированный аэрозоль для интраназального применения (14 доз по 200 МЕ).
2. **Кальцитонин** ( синтетический кальцитонин лосося) Спрей для назального применения дозированный 200 МЕ/доза

Препараты кальцитонина применяют по трем основным показаниям: болезнь Педжета (деформирующая остеодистрофия), гиперкальциемия и остеопороз.

# Бисфосфонаты

происходит от родового химического названия веществ с бисфосфонатной связью, то есть имеющих связь типа P-C-P. Клиническое применение бисфосфонатов основано на способности подавлять резорбцию кости.

Механизм эффектов связан с внедрением бисфосфонатов в матрикс и поглощением остеокластами, что приводит к подавлению резорбции кости, увеличение выработки кальцитриола, увеличение всасывания кальция в ЖКТ, улучшение баланса кальция и быстрому и эффективному понижению уровня кальция в плазме при гиперкальциемии.

При длительном курсовом применении **бисфосфонаты** приостанавливают потерю костной массы при различных формах остеопороза, увеличивают плотность костной ткани и уменьшают частоту переломов, являясь важным дополнением к имеющимся средствам лечения остеопороза.

- Этидроновая кислота
- Клодроновая кислота
- Памидроновая кислота
- Алендроновая кислота
- Ибандроновая кислота
- Ризедроновая кислота
- Золедроновая кислота

# Показания активных веществ препарата ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА

- Постменопаузный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости);  
профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости;

- остеопороз у мужчин; профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением ГКС; профилактика постменопаузного остеопороза (у пациенток с остеопенией); костная болезнь Педжета.

- Остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей и остеолитические очаги при множественной миеломе, в составе комбинированной терапии; гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью.

**Код  
МКБ- Показание  
10**

C79.5	<u>Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга</u>
C90.0	<u>Множественная миелома</u>
M80.0	<u>Постменопаузный остеопороз с патологическим переломом</u>
M80.1	<u>Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников</u>
M81.0	<u>Постменопаузный остеопороз</u>
M81.1	<u>Остеопороз после удаления яичников</u>

## Побочные эффекты

При приеме алендроната у 0,1% больных развиваются пищеводные побочные эффекты (дисфагия, воспаление, боль).

Клодронат может вызвать умеренные диспептические явления и известны случаи повышения чувствительности к нему у больных с аспириновой астмой. В высоких дозах (более 800 мг) и при длительном лечении может вызывать остеомаляцию, увеличивает уровень фосфора плазмы.

Памидронат при в/в введении в дозе 180 мг может вызывать транзиторное снижение минерализации. При приеме внутрь может вызвать дозозависимое поражение слизистой. Очень редко отмечаются офтальмологические осложнения (склерит, конъюнктивит и т.п.).

# Эстрогены

В патогенезе постменопаузального остеопороза определяющую роль играет снижение продукции эстрогенов, что ведет к существенному изменению обмена кальция и фосфора и снижению массы кости, прежде всего позвонков. В период менопаузы происходит активация процесса ремоделирования с преобладанием резорбции.

Дефицит эстрогенов активирует “базисные многоклеточные единицы” костной ткани с утратой органической и минеральной составляющих кости. Введение эстрогенов устраняет этот дисбаланс.

Новое направление связано с применением препаратов агонист-антагонистического действия на рецепторы эстрогенов.

Представителем этой группы средств является препарат **Ралоксифен** (Эвиста, таб. 60 мг, Eli Lilly). Является агонистом-антагонистом эстрогеновых рецепторов (агонист рецепторов в костной ткани, антагонист рецепторов в репродуктивных тканях). Оказывает антирезорбтивное действие в костной ткани. Показаниями к применению является профилактика постменопаузного остеопороза и остеопороза после гистерэктомии

## Препараты фтора

Профилактическое действие фторидов при кариесе зубов и костной патологии известно из эпидемиологических данных.

Накапливаясь в тканях кости и зуба фториды стабилизируют кристаллы оксиапатита, образуя фторапатит.

КОРЕБЕРОН Лекарственные формы драже 20мг фторида натрия (соответствует 9 мг фтора), таблетки покрытые оболочкой  
Производители Арцнаймиттельверк Дрезден ГмбХ(Германия)

### НАТРИУМ ФЛУОРАТУМ

Таблетки для рассасывания 1 мг ;  
Производители Polfa, Rzeszowskie Zaklady Farmaceutyczne SA(Польша), АЙ СИ ЭН Польша

### Натрия фторид

НАТРИЯ ФТОРИД (Natrium phthoridum).  
Синонимы: Fluossen, Koreberon, Natrium fluoratum, Sodium fluoride.