

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).

Действующее начало	Торговое название (производитель)	Лекарственные формы
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 (Nucomed 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 МЕ/100 МЕ), витамин А (1000 МЕ/1000 МЕ), витамин С (15/0 мг), кальций (100/300 мг), фосфор (77/232 мг) витамин В6 (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 МЕ).
- **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 МЕ, 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	1 табл.
<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

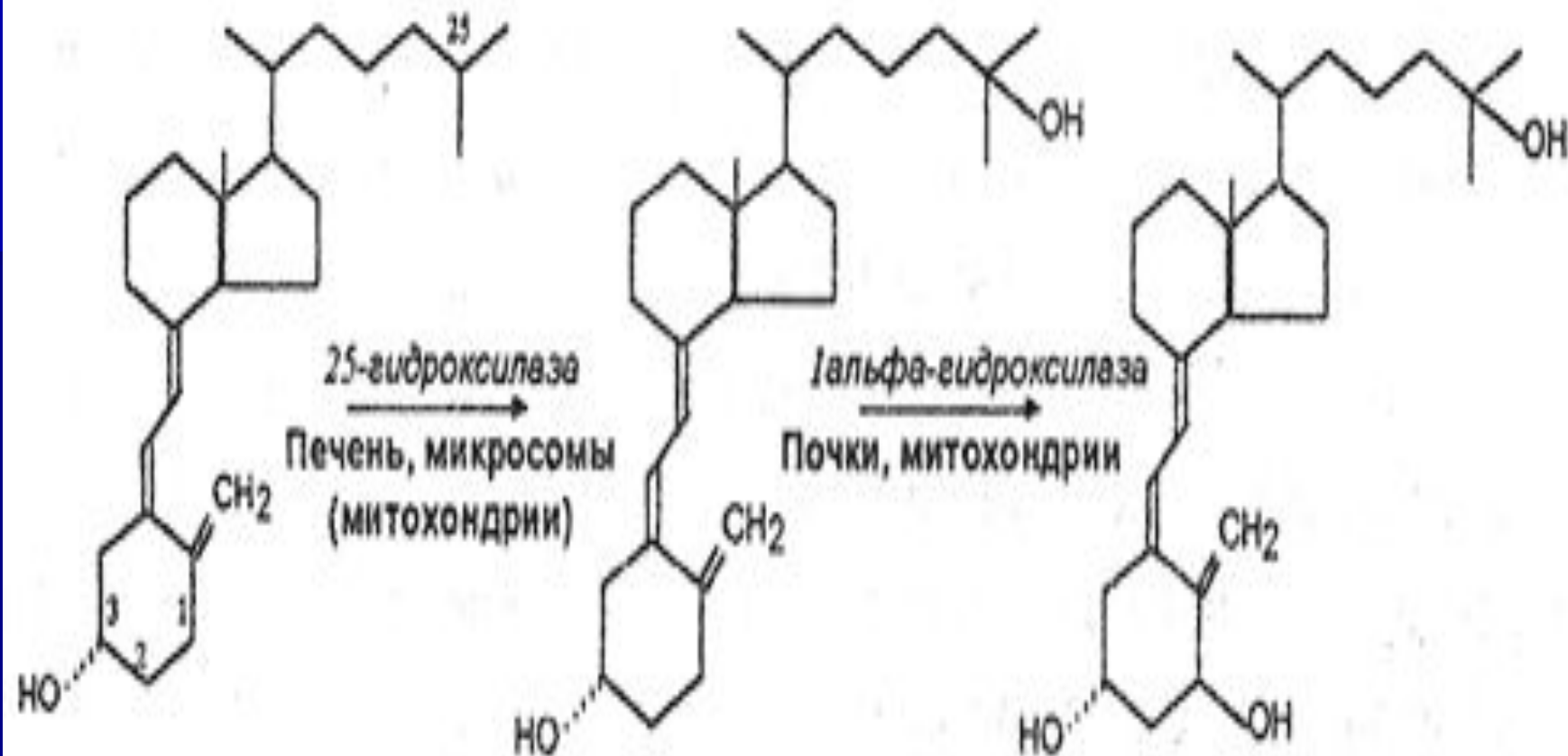
- Гиперчувствительность, гиперкальциемия, атеросклероз, склонность к тромбозам.

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 D₃
Холекальциферол

25-(OH)-D₃
Кальцифедиол

1,25-(OH)₂-D₃
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.