



# Средства, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен

# Клеточный состав кости

- **Остеобласты** (основная функция-построение костной ткани)
- **Остеоциты** («взрослые» непролиферирующиеся клетки)
- **Остеокласты** (основная функция – резорбция костной ткани)

Накопление и разрушение матрикса каким-то образом регулируется локальными механическими напряжениями. Какие механизмы определяют, будет ли матрикс откладываться на поверхности данной кости остеобластами или разрушаться остеокластами, не известно.

# Строение минерального

## вещества кости

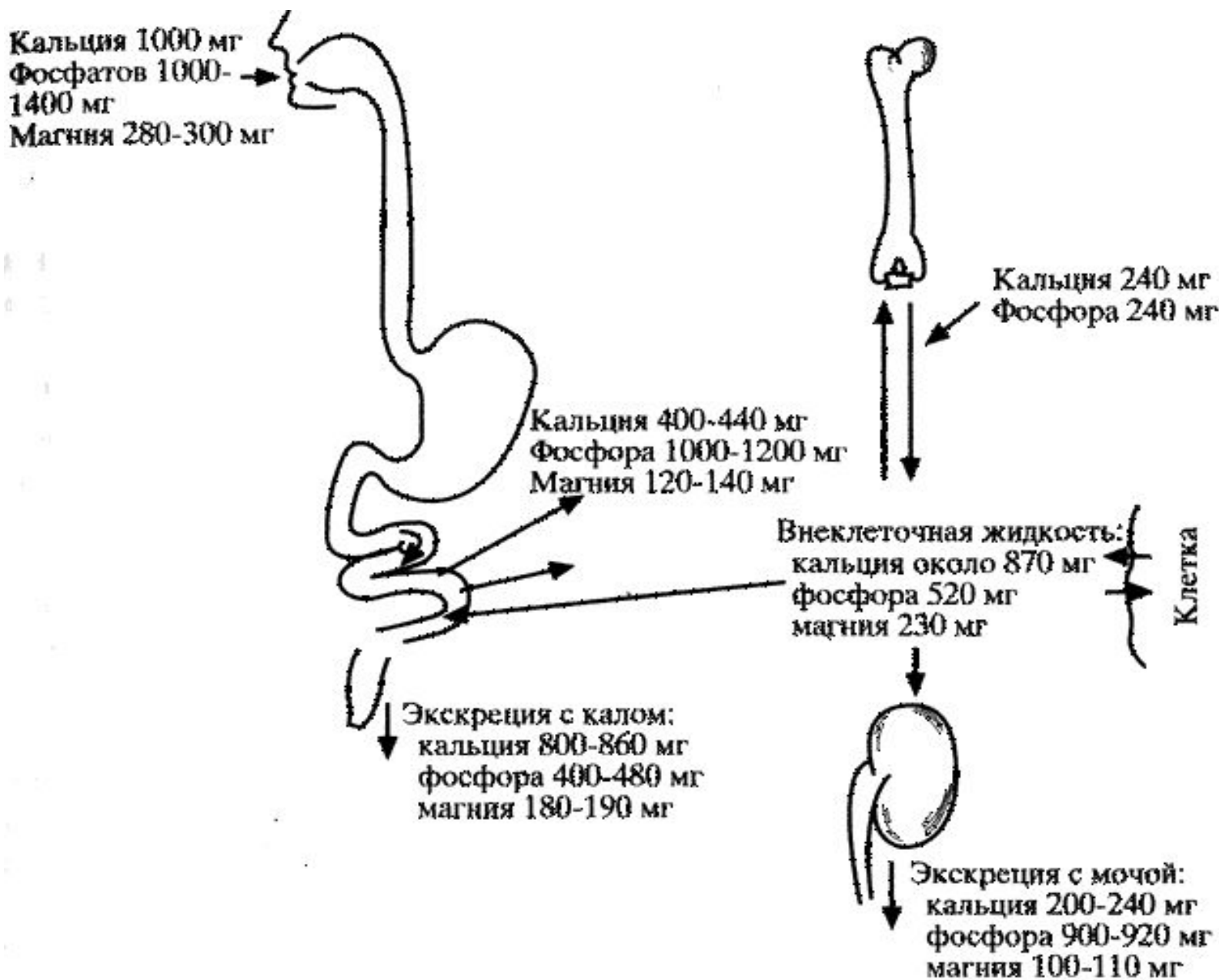
- В организме человека содержится около 1 кг кальция, 99% которого локализуется в костях. В костях кальций представлен фосфатами: главным образом кристаллами гидроксиапатита ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ ) и аморфным фосфатом кальция —  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (85%), карбонатами —  $\text{CaCO}_3$  (10%), солями органических кислот — лимонной и молочной (около 5%). Незначительная часть ионов  $\text{OH}^-$  гидроксиапатита замещена ионами фтора, которые повышают прочность кости.

- **Остеопороз (ОП)** — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующим снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящем к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов. ОП рассматривается как болезнь, когда потеря массы кости превышает ее нормальную возрастную атрофию.

# Факторы, провоцирующие остеопороз

Генетические	Связанные с образом жизни	Связанные с питанием и вредными привычками
<p>Семейный анамнез (переломы кровных родственников)</p> <p>Белая раса (костная масса на 5-6 % меньше)</p> <p>Низкорослость, малая масса тела (менее )</p> <p>Пожилой и старческий возраст</p>	<p>Длительное грудное вскармливание (за этот период у кормящей потеря костной массы 2-6%)</p> <p>Большое количество беременностей</p> <p>Бесплодие</p>	<p>Малоподвижный образ жизни</p> <p>Недостаточное поступление кальция с пищей (менее 1000 мг в сут)</p> <p>Повышенное употребление с пищей белка, жиров, клетчатки</p> <p>Злоупотребление кофе</p> <p>Злоупотребление алкоголем (ускоряется потеря костной массы за счет усиления выведения кальция с мочой)</p> <p>Курение (20 сигарет в день ускоряет потерю костной ткани до 10 % в год)</p>

# Суточный баланс и обмен кальция, фосфора и магния в организме



# Функция ионов $\text{Ca}^{2+}$ в организме

Функция	Пример
Структурная	Кости, зубы
Нейромышечная	Контроль возбудимости Освобождение медиаторов Контроль расслабления и сокращения мышц
Ферментная	Кофактор компонентов свёртывания
Сигнальная	Внутриклеточный вторичный мессенджер

<b>Соль кальция</b>	<b>Содержание элементарного кальция (мг) в 1000 мг соли</b>
▪ <b>кальция карбонат</b>	<b>400</b>
▪ <b>кальция хлорид</b>	<b>270</b>
▪ <b>кальция фосфат двухосновный ангидрид</b>	<b>290</b>
▪ <b>кальция фосфат двухосновный дигидрид</b>	<b>230</b>
▪ <b>кальция фосфат трехосновный</b>	<b>400</b>
▪ <b>кальция цитрат</b>	<b>211</b>
▪ <b>кальция лактат</b>	<b>130</b>
▪ <b>кальция глюконат</b>	<b>90</b>



# Классификация препаратов кальция

- Очищенный карбонат кальция
- Хелатные формы кальция (цитрат, лактат, глюконат и др.)
- Добавки из доломита
- Неочищенный карбонат кальция из раковин устриц
- Кальций из костей животных

	Цитрат кальция	Карбонат кальция
Доля кальция	21%	40%
Биодоступность (при пероральном приёме)	У цитрата кальция выше (по некоторым данным в 2,5 раза)	
Влияние на кислотность желудочного сока	Не влияет	Снижает (антацид)
Зависимость абсорбции от кислотности желудочного сока	Не зависит	Снижается при высоком рН
Нефротоксичность	Низкая	Высокая
Цена	Выше	Ниже

## Оптимальное потребление кальция в различные периоды жизни человека

Возрастные и физиологические периоды жизни человека	Рекомендуемое потребление кальция, мг/сут
Новорожденные и дети до 6 мес	400
1—5 лет	600
6—10	800—1200
Подростки и молодые люди (11—24 года)	1200—1500
Женщины 25—50 лет	1000
Беременные и женщины в период лактации	1200—1500
Женщины в постменопаузе	1500
Женщины в менопаузе, получающие заместительную терапию эстрогенами	1000
Мужчины 25—65 лет	1000
Мужчины и женщины старше 65 лет	1500

# Витамин D

Название	Химическая структура
Витамин D <sub>1</sub>	Сочетание эргокальциферола с люмистеролом, 1:1
Витамин D <sub>2</sub>	Эргокальциферол (производное эргостерол, основной источник-дрожжи)
Витамин D <sub>3</sub>	Холекальциферол (образуется из 7-дегидрохолестерола в коже)
Витамин D <sub>4</sub>	22-дигидроэргокальциферол
Витамин D <sub>5</sub>	Ситокальхиферол (производное 7-дегидроситостерола)

# Факторы, влияющие на синтез витамина D в коже

- пигментации кожи; темной коже необходимо больше УФ для выработки витамина D;
- сезон, время дня (чем меньше интенсивность солнечного света, тем больше времени требуется для выработки витамина D);
- длина волны света (наиболее эффективен средний спектр волн, который мы получаем утром и на закате);
- площади открытых участков тела, не защищенных одеждой и солнцезащитными средствами;
- наличия препятствий для проникновения УФ (стекло, пластик).

# Группы риска по недостатку витамина D

- взрослые с темным цветом кожи;
- дети с темным цветом кожи, особенно при наличии у них дефицита содержания железа в крови;
- люди, постоянно закрывающие все тело одеждой по религиозным или другим соображениям (особенно женщины и дети);
- беременные женщины с дефицитом витамина D, новорожденные дети которых унаследуют недостаток этого витамина;
- новорожденные и грудные дети, дольше 6 месяцев находящиеся исключительно на грудном вскармливании, не получающие дополнительно витамин D и лишенные возможности принятия солнечных ванн;
- люди преклонного возраста, не имеющие возможности выходить из дома, или находящиеся в стационарах или социальных учреждениях, редко выходящие из помещения и не получающие витамин D в качестве добавки к пище.

# Необходимая длительность инсоляций

- Летом людям с чувствительной к солнечным лучам кожей достаточно приблизительно 5 минут пребывания на солнце до 11 часов утра или после 4 часов дня, чтобы получить достаточное количество витамина D. Людям с менее чувствительным типом кожи или людям с темным цветом кожи необходимо более длительное время (около 20 минут пребывания на солнце).



# Продукты – источники витамина D

## Источники витамина D

Продукты (100 г)	Содержание (мкг)
Рыбий жир	125
Печень трески	100
Сельдь	30
Яйца	2,2
Молоко	0,05
Сливочное масло	1,3-1,5
Говяжья печень	25



# Превращение витамина D в организме



## ВИТАМИН D, D-ГОРМОН И D-ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

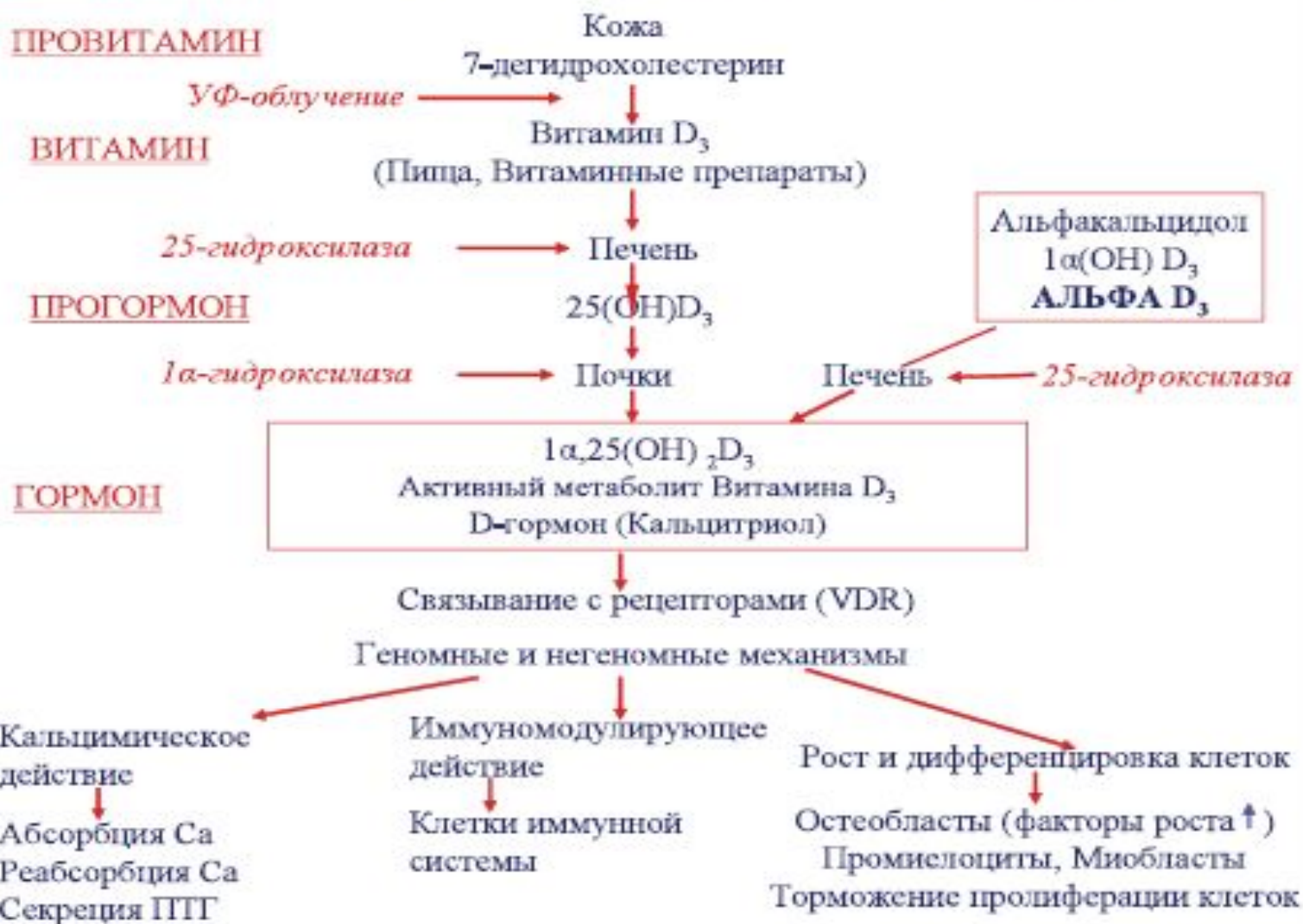


Рис. 1. Образование витамина D, его метаболизм и основные биологические эффекты

Обычное название (рус., лат.)	Рекомендуемое название	Аббревиатура	Mr
<b><i>Витамин D<sub>3</sub></i></b>			
Холекальциферол (cholecalciferol)	Кальциол (calciol )	–	384,6
25-гидроксиальциферол (25-hydroxycalciferol)	Кальцидиол (calcidiol)	25-(OH)D <sub>3</sub>	400,6
1альфа-гидроксиолекальциферол (1альфа-hydroxycholecalciferol)	1(S)-гидроксиальциол (1(S)-hydroxycalcilol)	1альфа-(OH)D <sub>3</sub>	400,6
24,25-дигидроксиолекальциферол (24,25-dihydroxycholecalciferol)	24(R)-гидроксиальцидиол (24(R)-hydroxycalcidiol)	24,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	416,6
1,25-дигидроксиолекальциферол (1,25-dihydroxycholecalciferol)	Кальцитриол (calcitriol)	1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	416,6
1,24,25-тригидроксиолекальциферол (1,24,25-trihydroxycholecalciferol)	Кальцететрол (calcitetrol)	1,24,25-(OH) <sub>3</sub> D <sub>3</sub>	432,6
<b><i>Витамин D<sub>2</sub></i></b>			
Эргокальциферол (ergocalciferol)	Эргокальциол (ercalcilol)	–	396,6
25-гидроксиэргокальциферол (25-hydroxyergocalciferol)	Эргокальцидиол (ercalcidiol)	25-(OH)D <sub>2</sub>	412,6
24,25-дигидроксиэргокальциферол (24,25-dihydroxyergocalciferol)	24(R)-hydroxyercalcidiol	24,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>2</sub>	428,6
1,25-дигидроксиэргокальциферол (1,25-dihydroxyergocalciferol)	Эркальцитриол (ercalcitriol)	1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>2</sub>	428,6
1,24,25-тригидроксиэргокальциферол (1,24,25-trihydroxyergocalciferol)	Эркальцитетрол (ercalcitetrol)	1,24,25-(OH) <sub>3</sub> D <sub>2</sub>	444,6

- В коже человека содержится провитамин D-7-дегидрохолестерол, который под влиянием ультрафиолетового облучения превращается в неактивную форму витамина D<sub>3</sub> - холекальциферол. Далее холекальциферол транспортируется в печень, где превращается во вторую неактивную форму витамина D<sub>3</sub> - гидроксивитамин D<sub>3</sub>-25(OH)D<sub>3</sub>. Затем в почках под влиянием гидроксилазы, активируемой паратгормоном, происходит превращение гидроксивитамина D<sub>3</sub>-25(OH)D<sub>3</sub> в дигидроксивитамин D<sub>3</sub>-1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> - биологически активную форму витамина D<sub>3</sub>, рассматриваемую в настоящее время как гормон кальцитриол. Кальцитриол усиливает всасывание в кишечнике кальция и увеличивает реабсорбцию фосфатов в почечных канальцах, участвует в процессе дифференциации остеокластов.

# Механизм действия витамина D

- • усиление всасывания кальция в кишечнике за счет повышения образования внутри энтероцитов кальцийсвязывающих белков, ответственных за его транспорт;
  - угнетение повышенной костной резорбции;
- • увеличение синтеза в остеобластах коллагена и матричных белков, играющих важную роль в процессах формирования и минерализации костной ткани.
  - нормализацию процессов костного ремоделирования и вымывания кальция из костей;
  - подавление секреции паратиреоидного гормона;
  - улучшение нервно-мышечной проводимости и сократимости двигательных мышц, а также координации движений.
- • регулирует пролиферацию клеток (простата, молочные железы, лимфоциты, толстая кишка, бета-клетки поджелудочной железы, кожа)

# Витамин D и сахарный диабет

- Финские ученые пришли к выводу, что регулярный прием витамина D в детском возрасте значительно снижает риск возникновения сахарного диабета. Они изучали группу из 12 тысяч детей, которые родились в 1966 году. В период до 1997 года сахарный диабет был выявлен у 81 человека.
- В ходе наблюдения дети были разделены по группам в зависимости от приема витамина. Оказалось, что любой прием снижает риск, но больше всего это заметно при достаточно высоких дозах и регулярном приеме. В таких случаях вероятность развития болезни снижается на 80 процентов.
- Кроме того, замечено, что у детей, перенесших рахит, основной причиной которого является резкий недостаток витамина D в организме, сахарный диабет встречается в три раза чаще. Подобные данные были получены и ранее в экспериментах на животных и изучении медицинских карт диабетиков.

# По силе биологического действия препараты витамина D можно разделить на две группы:

- (1) лекарственные средства, обладающие умеренной активностью:
  - нативный витамин D3 (колекальциферол);
  - нативный витамин D2 (эргокальциферол);
  - аналог витамина D2 (дигидротахистерол);
  
- (2) лекарственные средства, обладающие высокой активностью (активные метаболиты витамина D):
  - кальцитриол ( $1\alpha,25-(\text{OH})_2 \text{D}_3$ );
  - альфакальцидол ( $1\alpha-(\text{OH}) \text{D}_3$ );
  - кальцитпотриол.



- 1 МЕ витамина D: биологический эквивалент 0,025 мкг холе- или эргокальциферола.
- Максимальная суточная потребность в витамине D – 10мкг или 400МЕ (дети до 3 лет, беременные и кормящие женщины). Для других категорий достаточно 100 МЕ



# Кальций-Д<sub>3</sub> Никомед



- **Активные компоненты:** кальция карбонат - 1250 мг (эквивалентно элементарному кальцию - 500 мг) колекальциферол (витамин Д<sub>3</sub>) - 5 мкг (200 МЕ) в виде концентрата колекальциферола 2 мг.

# Препараты витамина D

- *лекарственные средства, обладающие умеренной активностью:*
  - нативный витамин D3 (колекальциферол);
  - нативный витамин D2 (эргокальциферол);
  - аналог витамина D2 (дигидротахистерол);
- *лекарственные средства, обладающие высокой активностью (активные метаболиты витамина D):*
  - кальцитриол ( $1\alpha,25-(\text{OH})_2 \text{D}_3$ );
  - альфакальцидол ( $1\alpha-(\text{OH}) \text{D}_3$ );
  - кальципотриол.

# Гипервитаминоз

- Кальциноз и склероз органов с развитием коарктации аорты, стеноза легочной артерии, уролитиаза, ХПН и др.

# Остеогенон



- оссеин-гидроксипапатитное соединение.
- Применяется при различных формах остеопороза и для ускорения срастания переломов
- С осторожностью при мочекаменной болезни

# Кальций D3 Nicomed

- В 1 таблетке 200 МЕ холекальциферола, 0,5 г кальция



- Показания: Лечение и профилактика состояний дефицита кальция и витамина D3 в организме, связанных с неполноценным питанием; профилактика остеопороза как дополнение к любой специфической терапии остеопороза и остеомалации. Рекомендуют детям старше 12 лет в период интенсивного роста, женщинам во время беременности и кормления грудью.

# Паратгормон

- Представляет собой простую полипептидную цепь, состоящую из 84 аминокислотных остатков с молекулярной массой 9500 Д. Основная функция паратгормона заключается в поддержании постоянного уровня ионизированного кальция в крови

## Механизм действия паратгормона

- Усиливает резорбцию костной ткани
- Напрямую усиливает реабсорбцию в почках кальция и снижает реабсорбцию фосфатов.
- Повышает активность 1-гидроксилазы в почках, которая контролирует конверсию 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D.

# Влияние паратгормона на кость

- нарушает способность остеобластов синтезировать костную матрицу (коллаген);
- способствует превращению остеобластов в остеокласты;
- активирует остеокласты, разрушающие костную матрицу;
- повышает активность коллагеназы остеокластов;
- повышает растворимость гидроксиапатитов;
- усиливает поступление в кровь из костной ткани кальция и фосфора.



# Влияние паратгормона на кишечник

- в присутствии витамина  $D_3$  усиливает всасывание кальция в кишечнике

# Влияние паратгормона на почки

- угнетает реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, что ведет к фосфатурии и гипофосфатемии;
- увеличивает реабсорбцию кальция в дистальных почечных канальцах и повышает содержание кальция в крови;
- повышает в почках активность гидроксилазы, под влиянием которой происходит превращение  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -гидрокси-витамина  $\text{D}_3$  в активную форму  $1,25(\text{OH})_2\text{O}_3$  (кальцитриол), который усиливает всасывание кальция в кишечнике.

# Применение паратгормона в терапии остеопороза

- Препарат терипаратид – синтетический аналог участка паратгормона 1-34 (Форстео). При длительном применении обладает стимулирующим влиянием на остеобласты, что обеспечивает увеличение образования костной ткани. Данные исследований позволяют утверждать, что это один из самых эффективных препаратов для лечения остеопороза и профилактики переломов.



# Кальцитонин

- Синтезируется парафолликулярными клетками щитовидной железы. У человека состоит из
- Кальцитонин подавляет активность остеокластов, уменьшает их количество, и следовательно, уменьшает резорбцию кости. Кроме того, обладает выраженным анальгетическим эффектом, опосредованным через центральную нервную систему (взаимодействие с эндорфинами).

# Кальцитонин

- ингибирует деятельность остеокластов и тем самым резорбцию костной ткани;
- стимулирует деятельность остеобластов, синтез костного матрикса и отложение кальция в костях;
- снижает содержание кальция в крови, стимулируя поступление его в кости;
- стимулирует поглощение костями фосфора и снижает содержание фосфатов в крови;
- увеличивает экскрецию с мочой кальция, фосфора, натрия, магния, калия, воды,
- стимулирует превращение в почках неактивной формы витамина D<sub>3</sub> в активную  $1.25(\text{OH})_2\text{O}_3$  (кальцитриол) вместе с паратгормоном.

# Препараты кальцитонина

- Применяются кальцитонины свиньи, человека, угря и лосося. Кальцитонин лосося обладает наиболее высоким сродством к рецепторам. Препарат кальцитонина лосося Миакальцик. Выпускается в виде препарата для инъекций и назального спрея.



# Бифосфонаты

- Свое название эта группа лекарственных средств (ЛС) получила благодаря наличию в их химической структуре атома углерода, связанного с двумя атомами фосфора (негидролизуемая Р-С-Р связь). По своей структуре бифосфонаты схожи с эндогенным пирофосфатом: они способны активно связываться с кристаллами гидроксиапатита костной ткани. Первым ЛС, внедренным в клиническую практику, стал этидронат. Он вместе с клодронатом и тилудронатом относится к первому поколению бифосфонатов.

Первоначально бифосфонаты использовались лишь для лечения болезни Педжета, а также гиперкальциемии опухолевого генеза. Однако затем антирезорбтивное действие бифосфонатов нашло применение для лечения остеопороза. В настоящее время все большее распространение получает новое поколение бифосфонатов, содержащих атом азота, - так называемые аминобифосфонаты (алендронат, ризендронат и др.).

# Механизм действия бифосфонатов

- ЛС I поколения (этидронат, клодронат и тилудронат) метаболизируются с образованием соединений, которые являются аналогами АТФ. Эти соединения накапливаются в остеокластах и нарушают их функцию.
- Аминобифосфонаты (II поколение: (алендронат, ризендронат и др.) действуют иначе: они не метаболизируются, тем не менее, путем ингибирования фарнезил-пирофосфатазы и других этапов метаболизма мевалоната нарушают дифференцировку предшественников остеокластов, а также стимулируют апоптоз остеокластов. Таким образом, присутствие атома азота в боковой цепи молекулы бифосфоната существенно повышает антирезорбтивные способности ЛС.



# Сравнительная активность бифосфонатов

- 1 х — этидроновая кислота (ксидифон, дидронель);
- 10 х — клодроновая кислота (бонефос, лодронат, остак), тилудроновая кислота (скелид);
- 100 х — памидроновая кислота (аредиа, аминомакс);
- 1000 х — алендроновая кислота (фосамакс, остеотаб);
- 10000 х — ризедроновая кислота (актонель), ибандроновая кислота (бонвива), золедроновая кислота (зомета, акласта).

# Побочное действие бифосфонатов

## ● ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ


ЛС в большинстве случаев хорошо переносятся, побочные эффекты редко заставляют отказаться от терапии. При приеме внутрь иногда возникают боли в эпигастральной области (за счет эзофагита, обострения гастрита или язвенной болезни), особенно на фоне больших доз; у некоторых больных наблюдаются запор, диарея, метеоризм, дисфагия.

При в/в введении памидроната, алендроната и ибандроната возможно повышение температуры тела, иногда – гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах). В большинстве случаев специфического лечения при подобном состоянии не требуется, поскольку симптомы исчезают течение одних суток.

У части пациентов, получающих бифосфонаты, отмечена асимптоматическая гипофосфатемия и гипокальциемия. В связи с этим рекомендуется принимать совместно с бифосфонатами препараты кальция и витамина D. Могут возникать различные дерматологические реакции (сыпь, эритема), а также головная боль, миалгии.

# Эстрогены

- Эстрогены ингибируют резорбцию костной ткани, связанную с деятельностью остеокластов.
- При дефиците эстрогенов в постменопаузальном периоде нарушается нормальное эстрогензависимое равновесие между остеобластами и остеокластами с преобладанием последних. Активная деятельность остеокластов вызывает развитие остеопороза.

- 
- Оказывает трофическое, противокариесное и противорахитическое действие. Вызывает усиленное образование костной ткани, обусловленное стимуляцией остеобластов. В минеральной части костной ткани происходит замена гидроксиапатита на гидроксиапатит-фторид. Наибольшему воздействию подвергается трабекулярная часть костной ткани, тогда как кортикальная часть остается неизменной.

# Фториды натрия в стоматологии

- *Показания к применению.* Для профилактики кариеса, лечения ранних форм кариеса, лечения гиперстезии твердых тканей зубов, эрозии эмали.

## Известны три механизма противокариозного действия фторидов

- Фториды снижают растворимость эмали в кислоте путем преобразования гидроксиапатита в менее растворимый фторапатит;
- Фториды непосредственно воздействуют на зубной налет, снижая способность содержащихся в нем бактерий производить кислоту;
- Фториды способствуют реминерализации или восстановлению эмали зубов в местах, ранее деминерализованных кислотой.

# Фторид натрия

- Ионы фторида в малых концентрациях могут изменять метаболизм бактерий, а в больших — оказывать бактерицидное действие. Оказывают действие в отношении микроорганизмов, появляющихся при кариесе зубов.

# Побочные эффекты фторидов

- *Со стороны пищеварительной системы:* возможны тошнота, диспепсия, рвота, анорексия, диарея, флюороз (нарушение процесса формирования и обызвествления эмали, появление желтых, коричневых пятен, испещренности, повышение хрупкости и стираемости зубов).
- *Аллергические реакции:* кожная сыпь, ринит, эозинофилия.
- *Со стороны эндокринной системы:* при передозировке может возникнуть гипофункция щитовидной железы.
- *Со стороны костно-мышечной системы:* при длительном применении в максимальных терапевтических дозах возможны артриты голеностопного, коленного, тазобедренного сустава; остеосклероз, окостенение мест прикрепления сухожилий и связок.
- *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* повышенная утомляемость, головная боль, нарушения зрения.



# Стронция ранелат (Бивалос)

- Этот лекарственный препарат одновременно увеличивает формирование костной ткани и снижает костную резорбцию. Точкой его приложения является кальций-чувствительный рецептор (CaSR). При взаимодействии с ним стронция ранелата происходит стимуляция репликации и дифференцировки остеобластов, увеличение апоптоза остеокластов.

# Бивалос

- **Показания:** Лечение постменопаузного остеопороза с целью снижения риска переломов бедренной кости и тел позвонков.