

ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ АМОРФНОГО КАЛЬЦИЯ **CALCIVER®**



В перечне биологических эффектов кальция (Ca) в организме человека на одном из первых по значимости мест находится участие этого минерального вещества в построении зубов и костей. Важная роль Ca в проведении нервного импульса, свертывании крови, других фундаментальных

процессах жизнедеятельности обусловила наличие в организме такой системы регуляции обмена этого минерала, которая обеспечивает строго постоянную концентрацию Ca в крови.

Это обеспечивается, в основном, за счет потока ионов из полости кишки в кровь. При первичном (дефицит Ca в рационе) или вторичном (следствие заболеваний, побочные действия лекарств и др.) нарушении этого процесса, постоянство уровня Ca крови обеспечивается за счет разрушения костей и зубов.

Несмотря на распространенность Ca в природе, в т.ч. в продуктах питания, проблема дефицита кальция сохраняет свою актуальность. Говоря бытовым языком, эта проблема состоит в том, чтобы «заставить» Ca лучше всасываться в кишечнике и откладываться в костях и зубах, обеспечивая их нормальное функционирование. Таким образом, на первое место выдвигается проблема биодоступности Ca, содержащегося в продуктах питания (включая биологически активные добавки) и медикаментах. На рынке представлено несколько соединений Ca, но преобладает карбонат кальция, обладающий низкой биодоступностью. В целом, имеющиеся в продаже препараты Ca (чистые соли и их смеси) по своей усвояемости мало различаются между собой. Создание более эффективных продуктов требует принципиально нового подхода, и таковым является использование аморфного Ca.

Аморфный карбонат кальция (ACa), по сравнению со всеми другими формами CaCO_3 , обладает самой большой площадью активной поверхности. Будучи нестабильным в обычных условиях, ACa в природе на удивление широко распространен как предшественник кристаллических форм Ca, например, входящих в состав раковин моллюсков. Биогенный ACa, обычно, содержит

стабилизаторы, в частности ионы магния, предотвращающие нежелательный процесс кристаллизации.

Недавно химики разработали технологию производства АСа в промышленных масштабах, использованную как базовую для производства препарата Calciver®. Для повышения специфической эффективности АСа был использован не только карбонат Са, но также и другие соли – гидрокарбонат, цитрат, гидроцитрат, а в качестве стабилизатора- цитрат магния. Как известно, ионы Са из смесей солей всасываются лучше, чем из одной.

Специфическая активность препарата АСа оценивалась в экспериментах на классическом объекте – цыплятах. В частности, АСа и препараты сравнения вводили животным per os, после чего определяли содержание Са в печени и сыворотке крови.

Таблица 1. Содержание минеральных веществ в ткани печени и сыворотке крови цыплат через 45 мин после перорального введения разовой дозы соединений кальция.

Группа животных и форма препарата Са	Доза введенного Са, мг	Содержание минеральных веществ в :			
		печени	сыворотке крови		
			Са, мкг/г	Са, ммоль/л	Мg, ммоль/л
1. Контроль	0	0,021±0,011	2,82±0,06	0,67±0,16	37,23±0,72
2. Кальция хлорид	2,4	0,130±0,028*	3,02±0,17	0,81±0,20	38,48 ±1,13
3. Кальция карбонат		0,146±0,024*	2,96±0,11	0,96±0,23	31,57± 0,88
4. Аморфный кальций		0,164±0,022*	2,98±0,10	1,00±0,13	39,02± 0,70

* достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0,05$

Как видно из таблицы 1:

- **АСа с точки зрения биодоступности равен или превосходит хлористый Са, который не может применяться длительно.**
- **АСа превосходит усвояемость карбоната Са на 126%.** К тому же, в отличие от последнего, АСа не приводит к снижению уровня железа в крови в результате образования в кишечнике нерастворимых комплексов с фосфатами и железом.

Са всасывается в кишечнике двумя путями: активно, через эпителиальные клетки с потреблением энергии, и – пассивно, через межклеточные пространства. Витамин D₃ является основным стимулятором активного процесса всасывания Са. Поэтому Са и витамин D₃ являются классической комбинацией, входящей в состав практически всех современных препаратов Са, независимо от вида соединения Са. *В ходе оценки антирахитического действия на цыплятах АСа показал более выраженную, чем у комбинации карбоната Са и витамина D₃, способность восстанавливать минерализацию костей и ослаблять вторичный гиперпаратиреоз.*

Как отмечалось выше, более сложной задачей в профилактике и лечении метаболических остеопатий является стимуляция реминерализации скелета, которая актуальна при рахите, (включая врожденные рахитоподобные заболевания), остеопорозе, остеопорозе. В медицине с этой целью применяют аналоги пиро-фосфорной кислоты, т. н. бифосфонаты, которые достаточно дороги, не везде доступны, часто вызывают побочные реакции, и их действие нельзя назвать физиологичным. Поэтому непрерывно ведутся поиски натуральных веществ, в первую очередь, растительного происхождения, обладающих остеопротекторным действием. Речь идет о влиянии на дифференцировку и функции клеток костной ткани и хряща, процессы минерализации и др.

Самая большая библиография по теме «растения- остеопротекторы» посвящена

шалфею– *Salvia miltiorrhiza* (Шалфей краснокорневищный). Это растение давно используется в китайской народной медицине для лечения болезней костей. Научные данные свидетельствуют, что компоненты *S .miltiorrhiza* угнетают дифференцировку клеток-предшественников в остеокласты и их созревание (*Complemen .Alterna. Med., 2011 11, 120, 1472*), тем самым замедляя резорбцию костной ткани. Остеопротекторное действие экстракта шалфея продемонстрировано на экспериментальных моделях остеопороза: на

овариоэктомированных крысах (*Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2004, 26, 1, 135), при стероидном остеопорозе (*PLoS One*, 2012, 7, 4, e34647), аллоксановом диабете у крыс (*Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2012, 37, 11, 1659). С учетом доказанной безопасности экстракта *S. miltiorrhiza* для взрослых (данных по детям и беременным недостаточно), этот фитодериват впервые был включен в рецептуру второй версии разрабатываемого препарата аморфного кальция в комбинации с витамином D₃ – Calciver Plus®.

Экспериментальная оценка специфического биологического действия Calciver Plus® проводилась на модели стероидного остеопороза у цыплят. Как известно, препараты глюкокортикоидов вызывают остеопороз, главным образом, за счет подавления образования органического матрикса кости, а также вторичного гиповитаминоза D₃ (*Tohoku J Exp Med*, 1980, 132, 3, 261).

В проведенном эксперименте ежедневное введение цыплятам преднизолона в течение двух недель вызвало выраженные изменения показателей фосфорно-кальциевого обмена: 5-кратное увеличение массы паращитовидных желез, гипофосфатемия, угнетение образования органической части костей (что привело к повышению процента зольности) и торможение их роста, снижение плотности, падение на 52% активности щелочной фосфатазы крови, как результат угнетения функций остеобластов.

Совместное введение цыплятам преднизолона и препарата Calciver Plus® в течение двух недель нормализовало уровень фосфатемии и массу паращитовидных желез, а также вызвало положительные изменения параметров костей (Таблица 2). Так, на 10% увеличилась длина б. берцовой кости, на 5,4% – ее плотность, нормализовалось содержание минеральных веществ, что свидетельствует о существенной нормализации структуры костной ткани под действием изучаемого препарата.

Таблица 2. Параметры большой берцовой кости цыплят получавших преднизолон (1,5 мг/день) при одновременном введении per os препарата Calciver Plus® или препарата сравнения (карбонат Са + витамин D₃).

Группа	Параметры большой берцовой кости		
	Длина, см	Плотность, г/см ³	Содержание золы, %
Контроль	6,8±0,28	0,75±0,03	46,4±1,2
Преднизолон	5,6±0,55*	0,67±0,03*	49,8±0,7*
Преднизолон + CaCO ₃ + D ₃	5,8±0,91	0,69±0,02*	48,8±0,6*
Преднизолон + АСа	6,1±0,75	0,71±0,02	47,9±0,7

*достоверность различий по сравнению с контрольной группой p<0,05

Таким образом, включение в рецептуру препарата аморфного Са экстракта корневища шалфея (*S. miltiorrhiza*) привело к усилению остеопротекторного действия препарата за счет анаболического эффекта на органический матрикс кости, что проявилось у цыплят с экспериментальным стероидным остеопорозом.

В состав Calciver® входят вода, комплекс солей аморфного кальция (гл. образом, карбоната), загуститель- ксантановая камедь, стабилизатор- цитрат магния, натуральный подсластитель- стевиогликозид, холекальциферол, ванильный ароматизатор. Содержание (в 20 г) кальция – 500 мг, витамина D₃ – 25 мкг. Препарат имеет статус биологически активной пищевой добавки. Продукт по консистенции и вкусу напоминает йогурт или крем, выпускается в тубах по 200 г. Calciver Plus® дополнительно содержит экстракт корневища *Salvia miltiorrhiza* 7 mg

Таким образом, разработанный препарат аморфного кальция существенно отличается от имеющихся на рынке препаратов Са более высокой биодоступностью, специфической активностью, меньшей вероятностью побочных действий (в частности, развития железо-дефицитной анемии), удобной формой, особенно подходящей для детей и людей в возрасте.

Способ применения: **Calciver**® рекомендуется всем. Детям - 1 чайная ложка в день, что эквивалентно 250 мг кальция и 2,5 мкг витамина D₃, перед едой, запивая водой. Дозировка для взрослых, в т.ч. беременных женщин, - 1 десертная ложка в день (500 мг кальция, 5 мкг витамина D₃). Препарат применяется для профилактики рахита, кариеса у детей. Calciver® также является эффективным источником высоко-усвояемого кальция, столь необходимого при беременности для обеспечения здоровья матери и плода.

Способ применения: **Calciver Plus**® показан взрослым (40+) в дозе, указанной выше. Показания – остеопороз любой этиологии, переломы костей, длительный прием препаратов глюкокортикоидов. Препарат не рекомендуется детям, подросткам и беременным женщинам.

Препарат разработан фирмой Pharmatek в сотрудничестве с Институтом инновационных биомедицинских технологий (Рига, Латвия).

Дистрибьютор – ООО NOIRE, www.calciver.lv, тел. +371 22033482