

Застосування препаратів кальцію і кальцифікація судин: чи є зв'язок?

Як відомо, кальцій бере участь у низці життєво важливих функцій. Хоча більшість досліджень добавок кальцію фокусувалися переважно на стані кісткової тканини та профілактиці остеопорозу, сприятливий вплив цього мінералу є значно ширшим і включає протидію артеріальній гіпертензії (передусім у осіб молодого віку, вагітних та потомства матерів, які приймали достатню кількість кальцію під час вагітності), профілактику колоректальних аденом, зниження вмісту холестерину тощо (Cormick G., Belizan J.M., 2019).

Кальцій можна отримувати з харчових продуктів або біодобавок. Враховуючи усталеність харчових звичок та певні обмеження (наприклад, непереносимість лактози або недоступність якісних молочних продуктів), далеко не кожна людина може вживати достатню кількість кальцію з їжею. Це обумовлює доцільність застосування препаратів кальцію даними категоріями осіб (Li K. et al., 2018). Кальцієві добавки також рекомендовані пацієнтам з остеопорозом/остеопенією, жінкам у періоді постменопаузи, особам з алергією на білки коров'ячого молока (Straub D.A., 2007).

Свого часу в засобах масової інформації активно поширювалася думка, що добавки кальцію викликають кальцифікацію артерій, погіршуючи їхній функціональний стан. Однак кілька великих досліджень заперечили це переконання.

Так, одне з ключових досліджень у кардіології – Фрамінгемське – однозначно заперечило зв'язок рівня вживання кальцію з кальцифікацією коронарних артерій. Це обсерваційне проспективне когортне дослідження включало 690 жінок та 588 чоловіків (учасників субдослідження Framingham Offspring Study) середнім віком 60 років, яким було проведено кількаразову комп'ютерну томографію та оцінено індекс Агатстона – основний чисельний показник кальцифікації вінцевих судин. Середнє споживання кальцію серед учасників дослідження складало 1185±565 мг/добу для жінок (760 мг/добу з продуктів та 425 мг/добу з добавок) і 891±461 мг/добу для чоловіків (797 мг/добу з продуктів та 94 мг/добу з добавок). Загалом харчові добавки з кальцієм приймали 65% жінок та 25% чоловіків, які взяли участь у дослідженні.

Учасників поділили на 4 групи за рівнем вживання кальцію і виявили, що індекс Агатстона у всіх групах був співставним (2,36, 2,52, 2,16 та 2,39 у жінок; 4,32, 4,39, 4,19 та 4,37 у чоловіків) (рис.), тобто багатий на кальцій раціон та споживання препаратів кальцію не призводили до посиленої кальцифікації вінцевих судин.

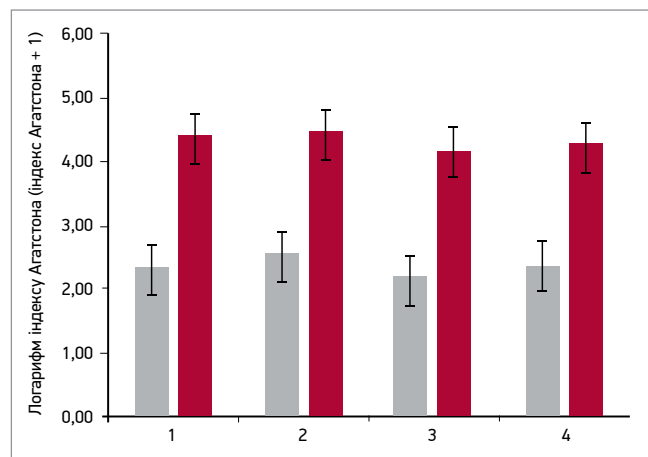


Рис. 1. Індекс Агатстона у групах з різним вживанням кальцію (сірі стовпці – у жінок, червоні – у чоловіків)

Подальший аналіз продемонстрував, що відсутність негативного впливу не залежала від того, був кальцій спожитий із продуктами харчування чи у формі добавок. Жодного впливу на отримані результати не мали також наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань, рівень холестерину, прийом аспірину, рівень споживання вітаміну D та швидкість клубочкової фільтрації. Автори дійшли висновку, що не слід змінювати наявні рекомендації щодо лікувально-профілактичного вживання кальцію з огляду на стан судин (Samelson E.J. et al., 2012).

Аналогічно Т.К.М. Wang та співавт. (2010) не зафіксували жодного впливу застосування кальцієвих добавок у дозі 600 або 1200 мг/добу на кальцієвий індекс у коронарних судинах і на кальцифікацію абдомінального відділу аорти (підтверджено за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії).

У багатоетнічному дослідженні атеросклерозу MESA – багаточетровому проспективному дослідженні в США за участю 5448 учасників без клінічно встановленого діагнозу серцево-судинних захворювань, за якими спостерігали в середньому протягом 10 років, з'ясувалося, що високий загальний рівень вживання кальцію асоціювався із зниженим ризиком атеросклерозу. Врахувавши і кальцій харчових продуктів, і кальцій дієтичних добавок, автори дослідження категоризували учасників

на 5 груп за рівнем загального споживання кальцію (в середньому по 313,3; 540,3; 783,0; 1168,9 та 2157,4 мг/добу). Після стандартизації за показниками, здатними потенційно вплинути на результат, з'ясувалося, що відносний ризик кальцифікації коронарних артерій через 10 років відрізнявся. Ризик для групи 1 (з найнижчим споживанням кальцію) було прийнято за 1 – референсне значення, з яким порівнювали показники інших груп. Для групи 2 відносний ризик кальцифікації коронарних артерій склав 0,95 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,79-1,14), для групи 3 – 1,02 (95% ДІ 0,85-1,23), для групи 4 – 0,86 (95% ДІ 0,69-1,05), а для групи 5 – 0,73 (95% ДІ 0,57-0,93) (Anderson J.J.V. et al., 2016).

Слід зауважити, що кальцифікація судин є не пасивним дегенеративним процесом, як вважалося раніше, а високорегульованою формою метаболізму мінералів. У даному процесі беруть участь численні стимулювальні та гальмівні фактори, включаючи запальні цитокіни, окиснені ліпіди, остеопрогерин, вітаміни К та D тощо, тому не варто вважати, що кальцій, який потрапив в організм, переноситься безпосередньо в судини (Samelson E.J. et al., 2012). Васкулярна кальцифікація тісно асоціюється зі старінням, зниженою функцією нирок та цукровим діабетом. Попередні гіпотези стверджували, що суперсатурація крові кальцієм та фосфором з часом автоматично призводить до пасивної преципітації кальцифікованих відкладень. Однак таке відбувається лише у штучно створених розчинах в умовах лабораторії, натомість у судинах рівні кальцію та фосфору ретельно регулюються, тому спонтанне відкладення цих мінералів малоімовірно. Станом на зараз вважається, що кальцій та фосфор регулюють стан та остеогенетичне перетворення гладком'язових клітин судин (Wang J. et al., 2018).

Ключем до розуміння впливу кальцію на кальцифікацію судин є рівень кальцію у сироватці крові. Так, вже згадуване дослідження Т.К.М. Wang та співавт. (2010) включало 5-річне спостереження за 1471 відносно здоровою жінкою у постменопаузальному періоді та 2-річне спостереження за 323 відносно здоровими чоловіками середнього віку та старше. Жінки приймали 1000 мг кальцію на добу, а чоловіки – 600 або 1200 мг. У жінок концентрація кальцію в сироватці крові позитивно корелювала з кальцифікацією черевної аорти, хоча зв'язку з серцево-судинними подіями не спостерігалося. У чоловіків не було зафіксовано чіткого зв'язку концентрації кальцію з кальцифікацією черевної відділу аорти або коронарних судин. Загалом ні вживання кальцію з їжею, ні прийом кальцієвих добавок не асоціювалися з наростанням поширеності кальцифікації черевної аорти з часом. Таким чином, як і усі добавки вітамінів і мінералів, кальцій слід призначати контрольовано, лише особам, які його потребують відповідно до медичних показань, а також ретельно підбирати дозу і моніторувати лабораторні показники, щоб запобігти гіперкальціємії, яка дійсно може бути несприятливою для судинного русла.

Іще одним фактором, потенційно здатним модулювати кальцифікацію судин, є дефіцит вітаміну D – однієї із найважливіших стероїдних сполук організму людини. Вітамін D відіграє ключову роль у регуляції мінерального гомеостазу, модулюючи обмін кальцію і фосфору, передусім у кишечнику, печінці, кістках та нирках. Крім того, цей вітамін виконує низку позаскелетних функцій, більшість з яких стосується кардіоваскулярного здоров'я (Wang J. et al., 2018).

Механізми впливу вітаміну D на васкулярну кальцифікацію дотепер не з'ясовані. Наявні докази, отримані в експериментальних дослідженнях, свідчать, що відповідь організму на цей вітамін має біомодальний характер, тобто і надлишок, і дефіцит вітаміну D може спричинити кальцифікацію (Wang J. et al., 2018). В експериментальній моделі щурів з уремією було виявлено, що нестача цього вітаміну асоціювалася з кальцифікацією медії аорти та ектопічною кальцифікацією м'яких тканин, незважаючи на низькі рівні сироваткового кальцію (Tamagaki K. et al., 2006). Було також показано, що недостатнє споживання вітаміну D посилює кальцифікацію аорти у мишей дикого типу та мишей з нокаутом рецептора ліпопротеїнів низької щільності (Schmidt N. et al., 2012; 2014).

Відповідно до провідної гіпотези науковців, протекторна роль вітаміну D стосовно кальцифікації обумовлена його протизапальною дією. Клінічні дані та результати експериментів виявили чіткий зв'язок між кальцифікацією артерій та підвищеним рівнем прозапальних факторів (фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1β та -6). Показано, що запалення сприяє мінералізації судинної стінки за рахунок стимуляції резорбції мінералів та посилення активності остеокластів. Фізіологічний

рівень вітаміну D здатен пригнічувати кальцифікацію за рахунок зниження інтенсивності запалення, натомість дефіцит цього вітаміну сприяє формуванню прозапального стану, який провокує кальцифікацію (Wang J. et al., 2018).

Окрім протизапальної дії та підтримки належної функції ендотелію, вітамін D може пригнічувати сигнальний шлях RUNX2, безпосередньо пригнічуючи остеогенну диференціацію гладком'язових клітин судин (Drissi H. et al., 2002), а також зменшувати експресію важливих промоторів кальцифікації – матричної металопротеази-2 та -9 і ендотеліального фактора росту судин (Nakagawa K. et al., 2005; Bao B.-Y. et al., 2005).

Таким чином, кальцифікація судин – це дегенеративне васкулярне захворювання, яке переважно уражає великі гілки артеріального дерева. Кальцифіковані тканини характеризуються не лише наявністю інертних мінеральних відкладень, а й появою остеогенних елементів. Ланками патогенезу кальцифікації є і традиційні атерогенні стимули, і гормональні розлади та порушений мінеральний метаболізм. Для запобігання кальцифікації слід підтримувати вміст сироваткового кальцію та вітаміну D у межах норми, а за наявності дефіциту – приймати добавки цих речовин у рекомендованих інструкцією для медичного застосування дозах.

А. Траїлоку та співавт. встановили, що для досягнення високої прихильності до лікування слід обирати засоби, у яких вміст елементарного кальцію є найвищим, оскільки такі добавки дають можливість досягти фізіологічного рівня кальціємії за допомогою мінімальної кількості таблеток. У зв'язку з цим слід звернути увагу на карбонатну сіль кальцію. В 1 г карбонату кальцію міститься 400 мг елементарного кальцію, натомість у 1 г хлориду кальцію – 273 мг, у 1 г цитрату малату кальцію – 211 мг, а в 1 г глюконату кальцію – лише 93 мг. Крім того, карбонат кальцію має й інші переваги: ця сполука добре всмоктується і легко переноситься (особливо при вживанні під час їди), а також має невисоку вартість, що є досить важливим для українських пацієнтів.

Після вживання таблеток карбонату кальцію ця сполука розщеплюється в шлунку з утворенням розчинних солей кальцію, придатних для всмоктування. Абсорбція кальцію відбувається у тонкому кишечнику в ході процесу активного транспорту, залежного від вітаміну D. Окрім даного вітаміну, на всмоктування кальцію впливають також, рН шлунка, рівень естрогенів та генетичні особливості. Загалом абсорбція є найвищою за умови вживання 500 мг кальцію разом з їжею та на фоні достатньої концентрації вітаміну D в сироватці крові (Fritz K. et al., 2023).

У зв'язку з активною роллю вітаміну D у транспортуванні та всмоктуванні кальцію, а також із його здатністю кількома шляхами запобігати кальцифікації судин доцільно приймати препарати, які містять обидві ці речовини, наприклад Кальцій-D3 Нікомед (Acino Pharma AG, Норвегія). Даний препарат представлений у формі жувальних таблеток. У одній таблетці Кальцій-D3 Нікомед міститься 1250 мг кальцію карбонату, що еквівалентно 500 мг кальцію та 5 мкг (200 МО) вітаміну D₃ (холькальциферолу). У лінійці засобів Кальцій-D3 представлені також Кальцій-D3 Нікомед форте (500 мг кальцію, 400 МО вітаміну D) та Кальцій-D3 Нікомед остеофорте (1000 мг кальцію, 800 МО вітаміну D), що дозволяє обрати оптимальний препарат у кожному індивідуальному випадку. Слід зауважити, що Кальцій-D3 Нікомед зареєстрований саме як лікарський засіб, а не дієтична добавка. Компанія дотримується стандартів якості та всіх необхідних вимог до фармакопрепаратів.

Висновки

- 1 Правильне та контрольоване вживання кальцію у комплексі з вітаміном D не призводить до кальцифікації судин, згідно з даними досліджень, описаними вище.
- 2 Кальцій не лише підтримує належний стан кісток і запобігає остеопорозу, а й протидіє артеріальній гіпертензії та сприяє зниженню вмісту холестерину.
- 3 Оскільки не кожна людина може отримувати достатню кількість кальцію з їжею, певним категоріям осіб доцільно вживати кальцієві добавки.
- 4 Оскільки нестача вітаміну D посилює васкулярну кальцифікацію, а належна його кількість, навпаки, має протизапальну дію та нормалізує функції ендотелію, кальцій слід приймати в поєднанні із цим вітаміном.
- 5 Для досягнення високої прихильності до лікування слід обирати засоби, в яких вміст елементарного кальцію є найвищим (карбонат кальцію). Іншими перевагами карбонату кальцію є хороші показники всмоктування та переносимості, невисока вартість.
- 6 Відомим препаратом, який поєднує карбонат кальцію та вітамін D, є Кальцій-D3 Нікомед (Acino Pharma AG, Норвегія), представлений у різних дозуваннях, що дозволяє обрати оптимальний варіант у кожному індивідуальному випадку.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-CALC-PUB-042024-108



КІСТОЧКИ ТРЕБА НЕ ПЕРЕМІВАТИ, А ЗМІЦНЮВАТИ!

КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ

**1 ТАБЛЕТКА
НА ДОБУ** 

- Допомогає усунути дефіцит кальцію та вітаміну D²
- Знижує ризик переломів³
- Покращує дотримання призначеної терапії^{4*}

перші жувальні таблетки¹
зі смаком лимону, які містять

1000 мг + **800 МО**
кальцію вітаміну D₃



*Приймання ЛЗ 1 таблетка 1 раз на добу. **Патенти України №N° 85717, 86816, 93502 та 95093. 1. Перші жувальні таблетки, що містять 1000 мг кальцію + 800 МО вітаміну D₃: Довідка №239 від 03 липня 2023, Phatxploger 2006-травень 2023 в Україні. 2. Адаптовано з інструкції з медичного застосування лікарського засобу Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте. 3. У пацієнтів старше 66 років при застосуванні комбінації кальцію 1000 мг та віт D 400 МО згідно з дослідженням Larsen ER et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JBMR 2004;19(3):370-8. 4. Saini SD et al. Am J Manag Care 2009;15(6):e22-e33. **КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ** (Р.П. № UA/12922/01/01 від 16.08.2018). **Діючі речовини:** 1 таблетка містить кальцію карбонату 2500 мг, що еквівалентно 1000 мг кальцію, холекальциферолу (вітаміну D₃) – 20 мкг (800 МО) у вигляді концентрату холекальциферолу 8 мг. **Форма випуску:** таблетки жувальні. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні домішки. Кальцій, комбінації з вітаміном D та/або іншими препаратами. Код АТХ А12А Х. **Показання:** профілактика та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D у дорослих пацієнтів з виявленим ризиком. Додаткове застосування вітаміну D та кальцію як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; тяжкий ступінь ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м²); захворювання та/або стани, пов'язані з гіперкальціємією та/або гіперкальціурією; сечокам'яна хвороба (нефролітаз); гіпервітаміноз D. **Побічні реакції:** Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують таким чином: нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (частота не визначена за даними). З боку імунної системи: невідомо – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк гортані. З боку обміну речовин: нечасто – гіперкальціємія, гіперкальціурія. Дуже рідко – молочно-лужний синдром (часті позиви до сечовипускання, постійний головний біль, постійна відсутність апетиту, нудота або блювота, нетипова втома або слабкість, гіперкальціємія, алкалоз, ниркова недостатність) спостерігається тільки при передозуванні. З боку травної системи: рідко – запор, диспепсія, метеоризм, нудота, болі у животі, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко – свербіж, висипання, кропив'янка. Особливі групи пацієнтів: пацієнти з нирковою недостатністю – можливий ризик розвитку гіперфосфатемії, нефролітазу та нефрокальцинозу. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка. Вітамін D₃ збільшує всмоктування кальцію в кишечнику. Застосування кальцію та вітаміну D₃ перешкоджає підвищенню рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), яке спричинене дефіцитом кальцію та призводить до підсилення кісткової резорбції (вимивання кальцію з кісток). Клінічне дослідження у госпіталізованих пацієнтів з дефіцитом вітаміну D показало, що щоденний прийом таблеток кальцію по 1000 мг та вітаміну D у дозі 800 МО протягом 6 місяців нормалізував рівень 25-гідроксильованого метаболіту вітаміну D з і зменшував прояви вторинного гіперпаратиреозу та рівень лужних фосфатаз. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник:** Такеда АС, Норвегія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

Уповноважений представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8. www.acino.ua

 **acino**