

ГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Университет им.
Ак. И.П.Павлова»

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и
функциональной диагностики имени Г.Ф.Ланга с клиникой»

Заведующий кафедрой: Заслуженный деятель науки, Академик РАН,
профессор, *Евгений Владимирович Шляхто*


vitamin

**«Применение препаратов
витамина D
в практике эндокринолога»**

Выполнила: *Павлова А.А.*

Препараты витамина D

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы:



Нативные
препараты
витамина D

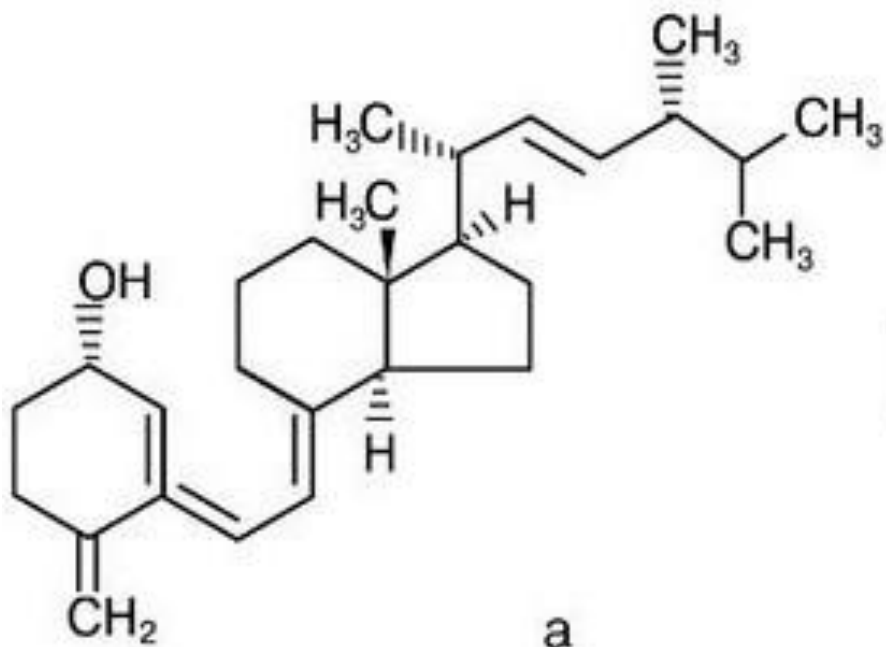
Активный
метаболит
витамина D₃
и его
аналоги

Нативные препараты витамина D

«Нативными» эти формы витамина D называются, поскольку синтез в коже человека и потребление из животных продуктов питания происходит в виде витамина D₃, а D₂- из продуктов растительного происхождения .

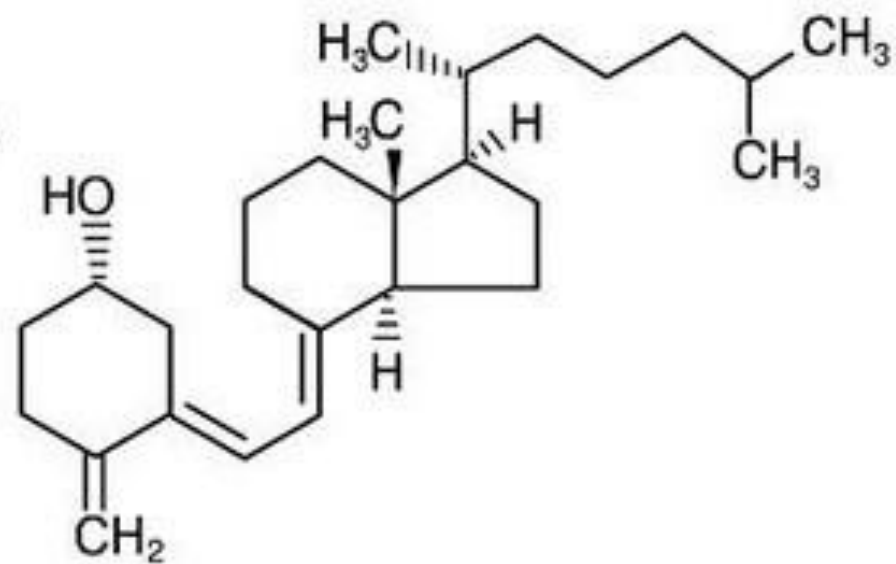
Они не обладают исходной активностью, с чем и связана их низкая токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах.

Рекомендуемыми препаратами для профилактики и лечения дефицита витамина D являются *олекальциферол (D₃)* и *эргокальциферол (D₂)*.



a

а- эргокальциферол



b

б- колекальциферол

Химически эргокальциферол отличается от колекальциферола двойной связью между C22 и C23 и метильной группой при C24 в молекуле.

По биологической активности они аналогичны и оба называются «нативными» формами витамина D.

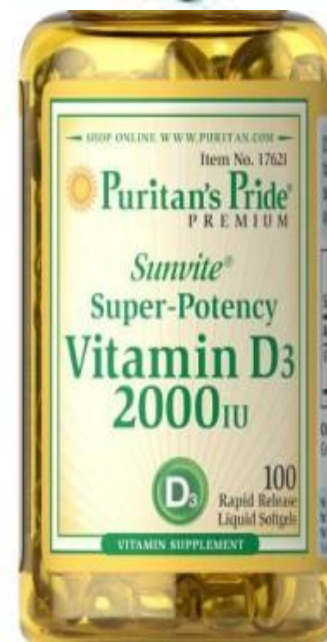
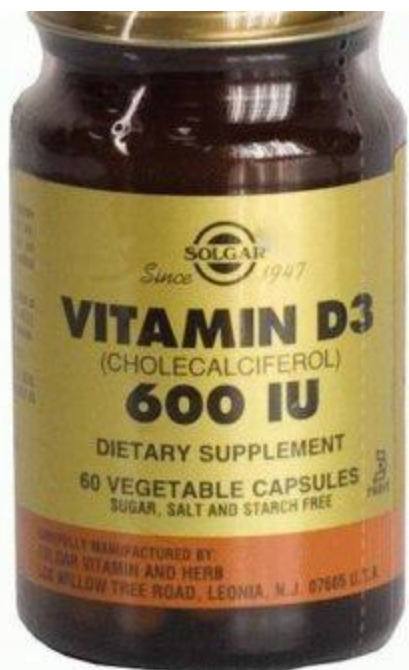
Нативные препараты

витамина D

Название препарата витамина D	Форма выпуска	Содержание препарата в одной капле
Вигантол (колекальциферол) Merck KGaA (Германия) Представительство: ТАКЕДА (Япония) (Colecalciferol)	Маясляный раствор 200 000 ME Во флаконе-капельнице 10 мл (20 000 ME (500 мкг) в 1 мл)	Около 500 ME**
Аквадетрим (колекальциферол) Medana Pharma TERPOL Group J.S., Co (Польша) Представительство: АКРИХИН (Россия) (Colecalciferol)	Водный расвор 150 000 ME Во флаконе-капельнице 10 мл (15 000 ME (375 мкг) в 1 мл)	Около 500 ME

** - NB! Ранее в инструкции к препарату «Вигантол» указывалась доза 667 ME колекальциферола в одной капле масляного раствора препарата.





Во вторую группу входят активный метаболит витамина D3 и его аналоги: кальцитриол, альфа-кальцидол (Альфа Д3-Тева) и др.

Активные метаболиты витамина D, зарегистрированные в РФ

Препарат	Действующее вещество и доступные дозы
Альфа Д3-Тева Teva (Израиль)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг , 0,5 мкг и 1 мкг
Альфадол (Индия)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг
Ван-альфа (Япония)	Альфакальцидол таблетки 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг
Оксидевит (Россия)	Альфакальцидол раствор для приема внутрь в масле 9 мкг/ 1 мл во флаконе-капельнице по 5 мл или 10 мл
Этальфа (Япония)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг; раствор для в/в введения 2 мкг/1 мл в ампулах по 0,5 и 1 мл
Рокальтрол (Швейцария)	Кальцитриол капсулы 0,25 мкг и 0,5 мкг
Остеотриол (Израиль)	Кальцитриол капсулы 0,25 мкг и 0,5 мкг
Земдлар	Парикалцитол капсулы 1 мкг и 2 мкг; раствор для



Различия нативных форм и активных метаболитов

Активные метаболиты витамина D нуждаются только в одном гидроксилировании в печени для превращения в D-гормон. И это дает им преимущество по сравнению с колекальциферолом.

Показания к назначению нативных препаратов

Профилактический прием заключается в предотвращении рахита у детей и дефицита витамина D у взрослых

Лечебный прием в составе комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, гипокальциемии, рахита у детей, гиповитаминоза у взрослых, при заболеваниях паращитовидных желез.

Применения активных метаболитов
витамина D и их аналогов
рекомендуется у пациентов с
установленным нарушением
метаболизма витамина D по
абсолютным и относительным
показаниям.

Показания к назначению активных метаболитов витамина D

Абсолютные

- Терминальная хроническая почечная недостаточность
- Гипопаратиреоз
- Псевдогипопаратиреоз
- Выраженная гипокальциемия

Относительные

- Хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин
- Возраст старше 65 лет
- Высокий риск падений у пожилых пациентов
- Прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D
- В комбинированной терапии остеопороза, если предшествующее лечение антирезорбтивным препаратом в сочетании с нативными формами витамина D не было достаточно эффективным

Контроль эффективности

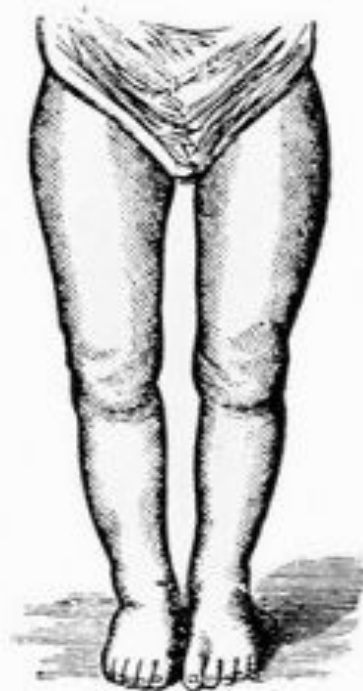
Для контроля эффективности назначаемых доз активных метаболитов витамина D и их аналогов необходимо использовать концентрацию общего и/или ионизированного кальция, паратгормона в крови.

Рахит

- это заболевание детей раннего возраста с преимущественным нарушением фосфорно-кальциевого обмена и процессов ossификации, обусловленное временным несоответствием между высокими потребностями растущего организма в фосфоре и кальции, и невозможностью их удовлетворения в связи с недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку и метаболизм.

Патогенез D-дефицитного рахита

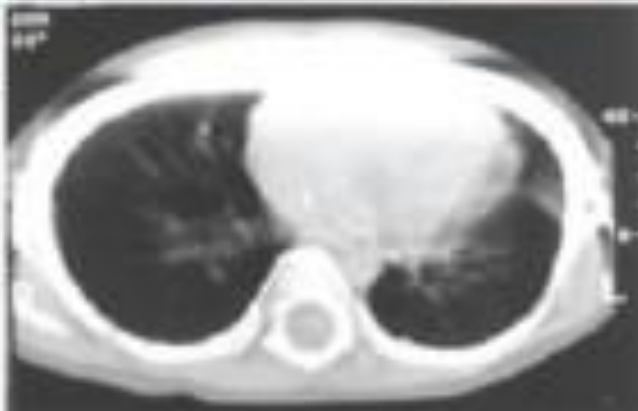
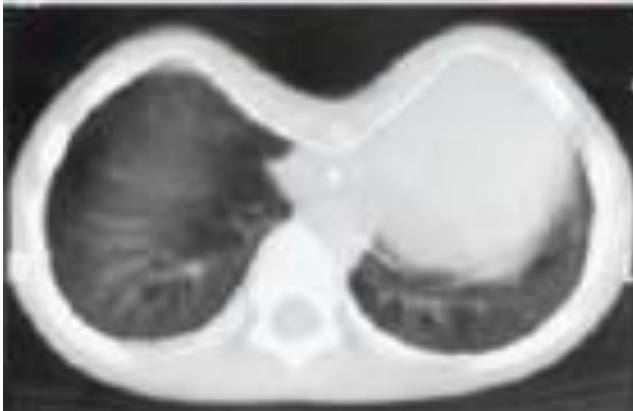




Изменения формы
ног при рахите







Лечение рахита

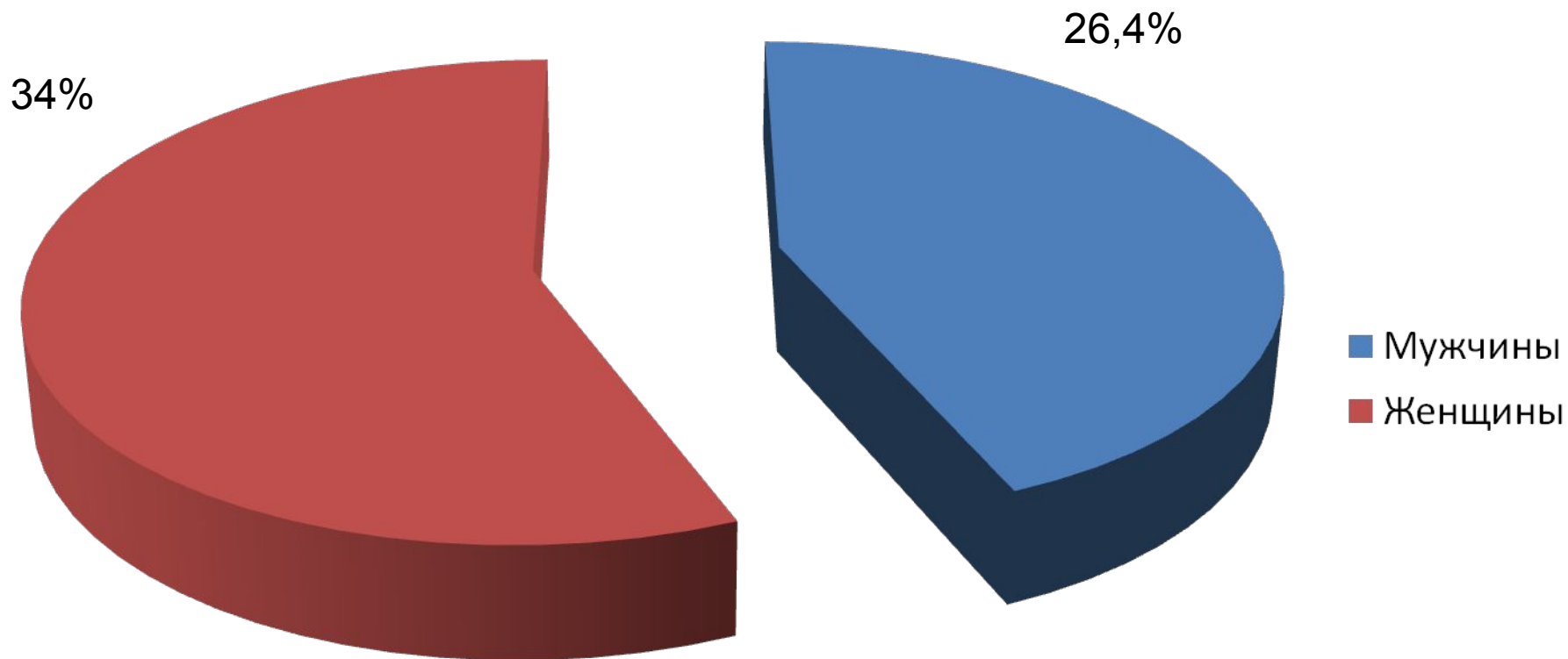
Степень тяжести рахита	Суточная доза витамина D	Продолжительность курса, сут
I	1000-1500 МЕ	30
II	2000-2500 МЕ	30
III	3000-4000 МЕ	45

Остеопороз

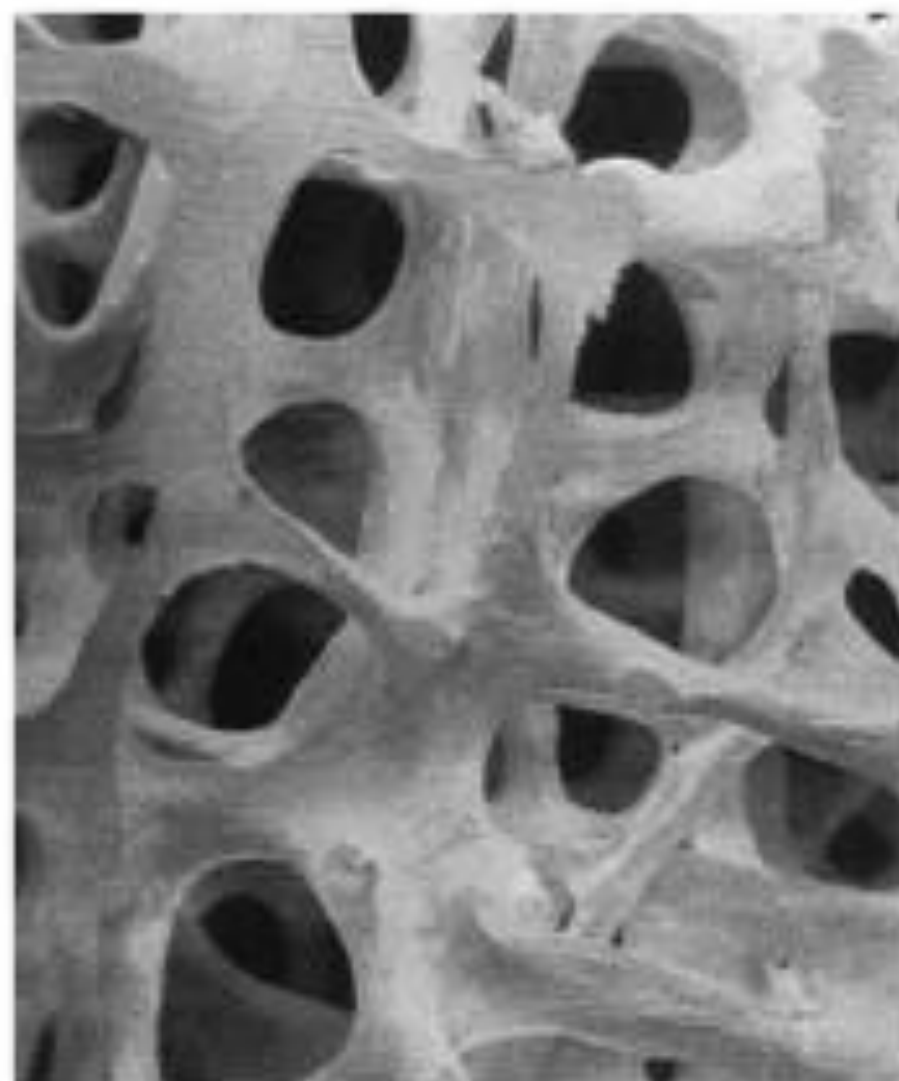
- Это «тихая эпидемия», охватившая все страны без исключения заболеванием, характеризующимся изменением в структуре костной ткани, снижением костной массы и ее прочности, что часто служит причиной переломов и необходимости оперативного вмешательства.

John A. Kanis, IOF

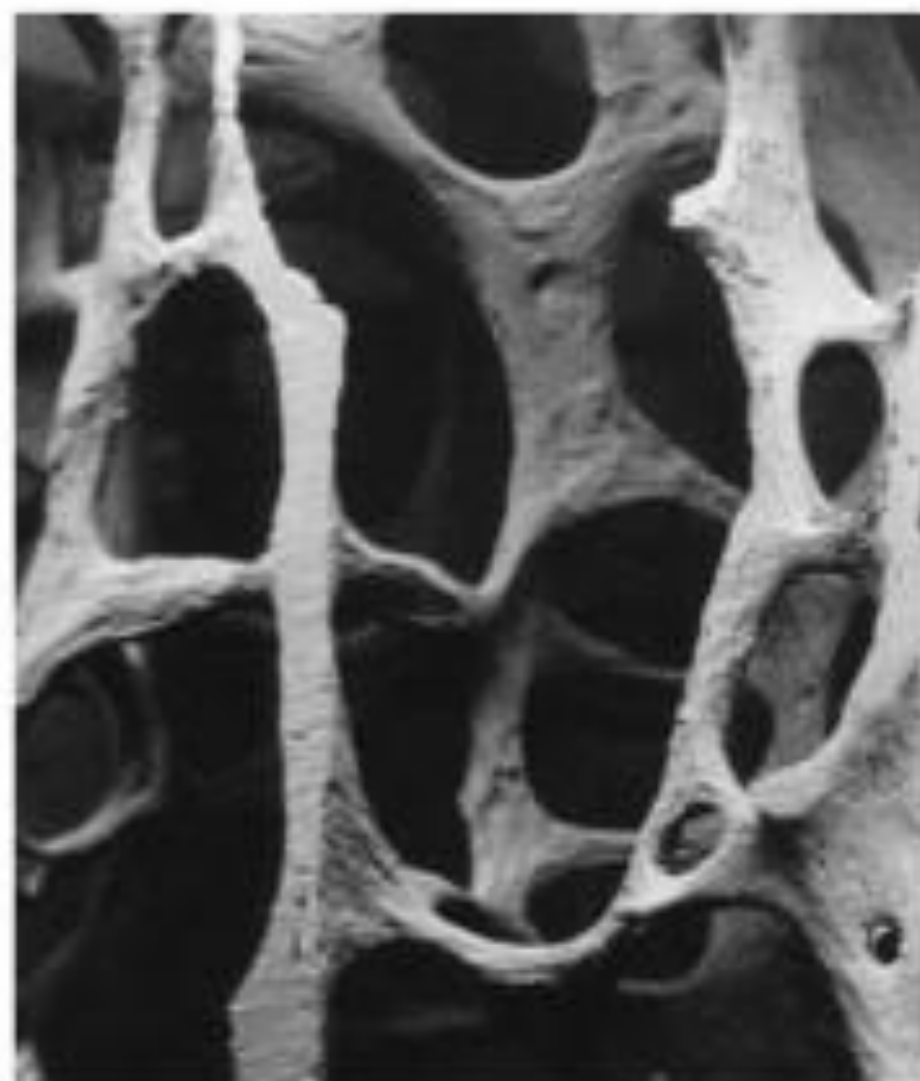
Частота встречаемости



В рамках исследования EVOS-EPOS



Нормальная кость



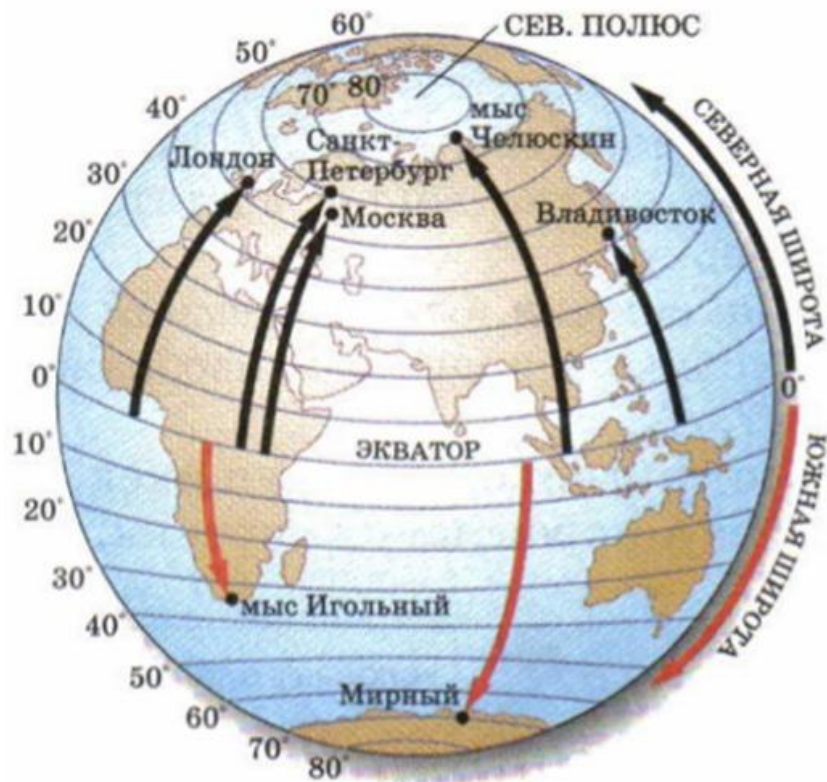
Костная ткань при
остеопорозе



Лечение и профилактика остеопороза у взрослых

пациентам старше 50 лет рекомендуемая
для приёма доза витамина D должна
составлять **800-1000 МЕ в день**

Лечение согласно схеме в зависимости от
уровня сывороточного 25(OH)D.



Москва имеет
координаты $55^{\circ}45'$,
Санкт-Петербург - $59^{\circ}57'$,
Сочи - $43^{\circ}35'$,
Владивосток - $43^{\circ}07'$
северной широты

Рекомендуемым препаратом для лечения
дефицита витамина D является
олекальциферол (D3).

Лечение дефицита витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови <20 нг/мл) у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы колекальциферола 400 000 МЕ с использованием одной из предлагаемых схем, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы .

Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(OH)D менее 20

нг/мл)

Доза colecalciferола	Примеры схем лечения
50 000 ME еженедельно в течение 8 недель внутрь	Вигантол: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю Аквадетрим: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю
200 000 ME ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 2 месяца
150 000 ME ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 3 месяца
7 000 ME в день - 8 недель внутрь	Вигантол: 14 капель в день – 8 недель Аквадетрим: 14 капель в день - 8 недель

Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(OH)D 20-29 нг/мл)

Доза колекальциферола	Примеры схем лечения
50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь	Вигантол: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю Аквадетрим: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю
200 000 МЕ однократно внутрь	Вигантол : 10 мл (1 флакон) внутрь
150 000 МЕ однократно внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь
7 000 МЕ в день - 4 недели внутрь	Вигантол:14 капель в день – 4 недели Аквадетрим: 14 капель в день - 4 недели

Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

Поддержание уровней витамина D > 30 нг/мл

Доза колекальциферола	Примеры схем лечения
1000-2000 МЕ ежедневно внутри	Вигантол/Аквадетрим 2 -4 капли в сутки
6000-14 000 МЕ однократно в неделю внутри	Вигантол/Аквадетрим 15-30 капель однократно в неделю

Многочисленные исследования

доказывают взаимосвязь низкого уровня сывороточного 25(OH)D с развитием диабета, предиабета, метаболического синдрома и ожирения . Эта связь отмечается у взрослых и детей, обоих полов, а так же людей различных этнических принадлежностей.

Взрослые с ожирением (ИМТ >30) находятся в группе высокого риска развития дефицита витамина D из-за того, что жир секвестрирует

Harris AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. 2007

The Non-skeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement, 2012

жирорасстворимый витамин D.

Стоит ли принимать с профилактической целью препараты витамина D?



Внескелетные эффекты

витамина D

D-гормон обладает антипролиферативным эффектом на кератиноциты

Влияет на обновление волосяных фолликулов через рецептор к витамину D

Кожа и волосяные фолликулы

Сердечно-сосудистые заболевания

На животных моделях показаны антисклеротическое действие, супрессия ренина и предупреждение повреждения миокарда.

Низкие уровни витамина D у человека связаны с неблагоприятными факторами риска сердечно-сосудистой патологии, такими как СД, дислипидемия, артериальная гипертензия.

Злокачественные образования

Известно, что 25(OH)D гидроксилируются во многих клетках в активную форму 1,25(OH)₂D, которая действует локально, индуцируя дифференцировку и ангиогенез подавляя инвазивный клеточный рост.

Внескелетные эффекты витамина D

**Ожирение, сахарный
диабет 2 типа**

Хотя дефицит витамина D наблюдается при ожирении и диабете 2 типа, точная причинно-следственная связь не вполне установлена. Вопрос остается открытым

**Диабетическая
нефропатия**

Витамин D представляет собой мощный отрицательный эндокринный регулятор экспрессии ренина. Многие исследования показали, что дефицит витамина D- это новый фактор риска прогрессирования болезни почек. Вопрос остается открытым

Внескелетные эффекты

витамина D

**Падения у пожилых
людей**

**Существует достаточно данных,
свидетельствующих о снижении риска падений
у пожилых пациентов с дефицитом витамина D
(< 20 нг/мл) при получении препаратов
нативного витамина D**

Деменция

**Рецепторы витамина D и 1 α -гидроксилаза
широко распространены во всех отделах
головного мозга, влияя на когнитивные
функции гипокампа. Витамин D способствует
фагоцитозу амилоидных бляшек, регуляции
нейротрофилов, при низких уровнях витамина D
риск снижения когнитивной функции и
деменции повышается.**

**Как показывают исследования, витамин D
может представлять защиту пожилых
пациентов против нейродегенеративных
заболеваний.**

Внескелетные эффекты витамина D

Иммунная система

Доказательства in vitro и ex vivo свидетельствуют об активации рецептора к витамину D на моноцитах, макрофагах, дендритных клетка и лимфоцитах. Витамин D является важным звеном гомеостаза иммунной системы: предотвращает аутоиммунные заболевания (СД 1 типа, РС, РА) и снижает риск инфекции (ОРВИ, туберкулез, ВИЧ, гепатит С). Есть данные о применение нативного препарата витамина D для повышения локальной активации в моноцитах-макрофагах при различных иммуноопосредованных заболеваниях.

Внескелетные эффекты

Витамин D

Репродуктивное
здоровье

Роль витамина D в репродуктивной функции подтверждается экспрессией его рецептора в яичниках, эндометрии, плаценте, яичках, сперматозоидах и гипофизе. Дефицит витамина D связан с риском СПКЯ, снижением количественных и качественных характеристик спермы. Применение витамина D у мужчин связано с повышением уровня тестостерона в крови.

Беременности и
ранний
младенческий
возраст

Исследования свидетельствуют, что дефицит витамина D во время беременности ассоциирован с неблагоприятными исходами беременности: повышенный риск преэклампсии, инфекций, преждевременных родов, гестационного диабета. Во время беременности оптимальный уровень $25(\text{OH})\text{D} > 40$ нг/мл РКИ демонстрируют снижение частоты осложнений беременности у пациенток, получающих высокие дозы витамина D. У женщин, получающих витамин D снижен риск возникновения рахита у ребенка.

Согласно клиническим рекомендациям от 2015 года

- Лицам в возрасте 18-50 лет для *профилактики дефицита* витамина D рекомендуется получать не менее 600-800 МЕ витамина D в сутки.

Согласно клиническим рекомендациям от 2015 года

- Лицам старше 50 лет *для профилактики дефицита* витамина D рекомендуется получать не менее 800-1000 МЕ витамина D в сутки.

Согласно клиническим рекомендациям от 2015 года

- Беременным и кормящим женщинам для *профилактики дефицита* витамина D рекомендуется получать не менее 800-1200 МЕ витамина D в сутки.

Согласно клиническим рекомендациям от 2015 года

- Для *поддержания* уровня 25(OH)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее 1500-2000 МЕ витамина D в сутки.

Согласно клиническим рекомендациям от 2015 года

- При заболеваниях/состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания/метаболизма витамина D , рекомендуется прием витамина D в дозах в 2-3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы.

Согласно клиническим рекомендациям от 2015 года

- Без медицинского наблюдения и контроля 25(OH)D в крови не рекомендуется назначение доз витамина D более 10 000 МЕ в сутки на длительный период (> 6 месяцев).

Всем лицам рекомендуется адекватное
возрасту потребление кальция с пищей.
При недостаточном потреблении
кальция с продуктами питания
необходимо применение добавок
кальция для обеспечения суточной
потребности в этом элементе.

***Благодарю за
внимание!***

