

## INOVATĪVS AMORFĀ KALCIJA PREPARĀTS **CALCIVER®**



Pēc nozīmīguma pirmajā vietā kalcija (Ca) bioloģisko efektu uzskaitījumā cilvēka organismā ir tā nozīme zobu un kaulu veidošanā. Svarīga loma Ca ir arī nervu impulsu pārvadē, asins recēšanā un citos svarīgos dzīvības procesos organismā, nodrošinot organismā stingri konstantu šīs minerālvielas līmeni asinīs. Tas, galvenokārt, tiek

panākts, nonākot Ca joniem asinīs no zarnu trakta. Pie primāriem (Ca nepietiekamība uzturā) vai sekundāriem (slimību rezultāts, zāļu blakusparādības u.c.) šī procesa traucējumiem, pastāvīgs Ca līmenis asinīs tiek uzturēts uz zobu un kaulu noārdīšanas rēķina.

Neskatoties uz plašo Ca izplatību dabā, t.sk., pārtikas produktos, kalcija deficīta problēma nezaudē savu aktualitāti. Problēma ir - kā „piespiest” Ca labāk uzsūkties zarnās un labāk nogulsnēties kaulos un zobos, nodrošinot to normālu funkciju. Tādā veidā pirmajā vietā izvirzās pārtikas produktos (uztura bagātinātājus ieskaitot) un medikamentos esošā Ca biopieejamības problēma. Tirgū ir vairāki Ca savienojumu produkti, bet dominē kalcija karbonāts, kam piemīt zema biopieejamība. Kopumā pārdošanā esošo Ca preparātu (tīru sāļu un to kombināciju) biopieejamība maz atšķiras. Efektīvāka Ca preparāta radīšana prasīja principiāli jaunu pieeju - amorfā Ca izmantošanu.

Amorfajam kalcija karbonātam (ACa), salīdzinot ar visām citām  $\text{CaCO}_3$  formām, piemīt vislielākais aktīvās virsmas laukums. Būdam nestabils parastajos apstākļos, Aca dabā ir plaši izplatīts kā kristāliskā kalcija priekštecis, piemēram, molusku gliemežvāku sastāvā. Biogēnais Aca parasti satur stabilizatorus, galvenokārt, magnija jonus, kas novērš nevēlamo kristalizācijas procesu. Nesen ķīmiķi izstrādāja Aca ražošanas tehnoloģiju rūpnieciskos apmēros, kas tiek izmantota preparāta Calciver® ražošanā. Lai paaugstinātu Aca specifisko efektivitāti, tika izmantots ne tikai kalcija karbonāts, bet arī citi sāļi - hidroģēnkarbonāts, citrāts, hidrocitrāts, bet kā stabilizators - magnija citrāts. Kā zināms, Ca joni no sāļu maisījumiem uzsūcas labāk nekā no viena sāls.

ACa specifiskā aktivitāte tika novērtēta eksperimentos uz klasiskiem objektiem - cāļiem. Aca un salīdzināmie preparāti tika ievadīti putniem per os, pēc tam tika noteikts Ca līmenis aknās un asins serumā.

## 1. tabula. Minerālvielu saturs cāļu aknu audos un asins serumā 45 min. pēc kalcija savienojumu vienreizējas devas ievadīšanas

Dzīvnieku grupa un Ca preparāta forma	Ievadītā Ca deva (mg)	Minerālvielu saturs:			
		Aknas	Asins serums		
		Ca, mkg/g	Ca, mmol/l	Mg, mmol/l	Fe, mmol/l
1. Kontrole	0	0,021±0,011	2,82±0,06	0,67±0,16	37,23±0,72
2. Kalcija hlorīds	2,4	0,130±0,028*	3,02±0,17	0,81±0,20	38,48 ±1,13
3. Kalcija karbonāts		0,146±0,024*	2,96±0,11	0,96±0,23	31,57± 0,88
4. Amorfa kalcija		0,164±0,022*	2,98±0,10	1,00±0,13	39,02± 0,70

\* statistiskā ticamība atšķirībā starp grupām, ja  $p < 0,05$

Kā redzams 1. tabulā:

1. **ACa biopieejamības ziņā ir vienāds vai pārāks par kalcija hlorīdu, kuru nevar lietot ilgstoši.**
2. **ACa spēja uzsūkties organismā ir par 126% lielāka nekā kalcija karbonātam.** Pie tam, atšķirībā no kalcija karbonāta, Aca nepazemina dzelzs līmeni asinīs, jo neveido zarnās nešķīstošus fosfora un dzelzs savienojumus.

Ca uzsūcas zarnās divējādi: aktīvi - caur zarnu epitēlija šūnām, patērējot enerģiju, un pasīvi - caur starpšūnu telpu. D<sub>3</sub> vitamīns ir pamata stimulators Ca aktīvās uzsūkšanās procesā. Tādēļ Ca un D<sub>3</sub> vitamīns ir klasiska kombinācija praktiski visos mūsdienu Ca preparātos, neatkarīgi no Ca savienojuma formas. Novērtējot kalcija sāļu antirahītisko iedarbību uz cāļiem, redzams, ka Aca uzrādīja izteiktāku spēju atjaunot

kaulu mineralizāciju un spēju mazināt sekundāru hiperparatireozi, nekā Ca karbonāta un D<sub>3</sub> vitamīna kombinācija.

Kā tika atzīmēts augstāk, grūtākais uzdevums metabolisko osteopātiju ārstēšanā un profilaksē ir skeleta remineralizācijas stimulēšana, kas ir aktuāla pie rahīta (ieskaitot iedzimtas rahītveidīgas saslimšanas), osteomalācijas un osteoporozes. Medicīnā šim mērķim tiek lietoti piro-fosforskābes analogi, t. i. bifosfonāti, kas ir pietiekami dārgi, ne vienmēr pieejami, bieži izsauc blakusparādības un to iedarbību nevar nosaukt par fizioloģisku. Tādēļ nepārtraukti tiek meklētas dabīgas vielas, primāri - augu izcelsmes, kurām piemīt osteoprotektīva darbība. Runa ir par iedarbību uz kaulaudu mineralizācijas procesiem un skrimšļu struktūru .

Plašākā bibliogrāfija par tēmu augi-osteoprotektori ir veltīta salvijai - *Salvia miltiorrhiza*. Šis augs jau sen tiek izmantots ķīniešu tautas medicīnā kaulu slimību ārstēšanai. Zinātniskie dati liecina, ka *Salvia miltiorrhiza* komponenti nomāc priekšgājēju šūnu diferenciāciju osteoklastos un to nobriešanu (*Complement Alternat Med.*, 2011 ,11, 120, 1472), tādā veidā aizkavējot

kaulaudu rezorbciju. Salvijas ekstrakta osteoprotektīvā darbība ir pierādīta uz eksperimentāliem osteoporozes modeļiem: ovarioektomija žurkām (*Immunopharmacol Immunotoxicol.*, 2004, 26, 1, 135,) pie steroīdu izraisītas osteoporozes (*PLoS One*, 2012, 7, 4, :e34647), aloksāna cukura diabēts žurkām (*Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2012, 37, 11, 1659). Ņemot vērā *Salvia miltiorrhiza* ekstrakta pierādīto drošumu pieaugušajiem (dati par bērniem un grūtniecēm nav pietiekami), šis fitoderivāts pirmo reizi tika iekļauts kalcija preparāta (kombinācijā ar vitamīnu D<sub>3</sub>) otrās versijas - Calciver Plus® - receptūrā.

Calciver Plus® specifiskās bioloģiskās darbības eksperimentālais novērtējums tika veikts uz steroīdās osteoporozes modeļa cāļiem. Kā zināms, glikokortikoīdu preparāti izraisa osteoporozī, galvenokārt, nomācot kaulu organiskā matriksa veidošanos, kā arī veicinot sekundāru D<sub>3</sub> vitamīna hipovitaminozi (*Tohoku J Exp Med.*, 1980, 132, 3, 267).

Eksperimenta laikā divas nedēļas katru dienu cāļiem tika ievadīts prednizolons, kas izraisīja izteiktas fosfora- kalcija vielmaiņas izmaiņas: 5-kārtīgi palielinājās epitēlijuķermenīšu masa, hipofosfatēmija, kaulu organiskās daļas veidošanās nomākums (kas noveda pie paaugstināta pelnu satura) un augšanas palēnināšanās, kaulaudu blīvuma samazināšanās, asins sārmainās fosfatāzes aktivitātes samazināšanās par 52%, kā osteoblastu funkcijas nomākuma rezultāts.

levadot divas nedēļas prednizolonu un Calciver Plus ® vienlaicīgi, cāļiem normalizējās fosfatērijas līmenis un epitēlijķermenīšu masa, kā arī tika izraisītas pozitīvas kaulu izmaiņas (2. tabula). Par 10% palielinājās lielā lielakaula garums, par 5,4% - tā blīvums, normalizējās minerālvielu saturs kaulos, kas liecina par kaulu struktūras uzlabošanos izmeklējamā preparāta iespaidā.

**2. tabula. Cāļu lielā lielakaula parametri pēc prednizolona (1,5mg/dienā) un vienlaicīgas Calciver Plus ® vai salīdzinošā preparāta (kalcija karbonāts + D<sub>3</sub> vitamīns) saņemšanas per os**

Grupa	Lielā lielakaula parametri		
	Garums cm	Blīvums g/cm <sup>3</sup>	Pelnu saturs %
Kontrole	6,8±0,28	0,75±0,03	46,4±1,2
Prednizolons	5,6±0,55*	0,67±0,03*	49,8±0,7*
Prednizolons +CaCO <sub>3</sub> +D <sub>3</sub>	5,8±0,91	0,69±0,02*	48,8±0,6*
Prednizolons +ACa	6,1±0,75	0,71±0,02	47,9±0,7

\* statistiskā ticamība atšķirībā starp grupām, ja p<0,05

Tādā veidā cāļiem ar eksperimentālu osteoporozī, iekļaujot saņemtajā Aca preparātā salvijas (*Salvia miltiorrhiza*) saknes ekstraktu, tika panākta labāka preparāta osteoprotektīvā iedarbība, pateicoties anaboliskajam efektam uz kaula organisko matriksu.

CALCIVER ® sastāvā ietilpst ūdens, amorfā kalcija sāļu (g. k. kalcija karbonāta) maisījums, biezinātājs-ksantāna sveķi, magnija citrāts, saldinātājs- stevioglikozīds, D<sub>3</sub> vitamīns, vaniļīna aromatizētājs. 10 g produkta satur 500 mg kalcija, 50 mg magnija, 5µg D<sub>3</sub> vitamīna. Produkts ir uztura bagātinātājs. Produkts pēc konsistences un garšas atgādina jogurtu vai krēmu, tiek ražots tūbiņās pa 200 g.

CALCIVER PLUS ® papildus satur salvijas (*Salvia miltiorrhiza*) saknes ekstraktu 7 mg.

Tādā veidā izstrādātais amorfā kalcija preparāts būtiski atšķiras no tirgū esošajiem Ca preparātiem ar augstāku biopiejamību, specifisko aktivitāti, mazāku blakusparādību varbūtību (dzelzs deficīta anēmija), ērtu lietošanas formu, īpaši bērniem un vecāka gadagājuma cilvēkiem.

Lietošanas norādījumi: **CALCIVER** ® rekomendēts visiem. Bērniem no 3 gadu vecuma – 1 tējkarote (satur 250 mg kalcija un 2,5 µg D<sub>3</sub> vitamīna) dienā pirms ēšanas, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens. Pieaugušajiem un grūtniecēm - 1 deserta karote (satur 500 mg kalcija un 5 µg D<sub>3</sub> vitamīna) dienā pirms ēšanas, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens. Preparāts CALCIVER ® ieteicams rahīta un kariesa profilaksei bērniem. Tas ir ļoti efektīvs kalcija avots, kas ir vitāli nepieciešams grūtniecības laikā mātes un bērna veselībai.

Lietošanas norādījumi: **CALCIVER PLUS** ® rekomendēts pieaugušajiem (40+) augstāk norādītajā devā. Ieteicams lietot pie jebkuras etioloģijas osteoporozes, kaulu lūzumiem, ilgstošas kortikosteroīdu lietošanas. Preparātu nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem, kā arī grūtniecības laikā.

Produktu izstrādājusi kompānija SIA Pharmatek sadarbībā ar SIA "Inovatīvo biomedicīnas tehnoloģiju institūts" (Rīga, Latvija).