

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

Випускна кваліфікаційна робота

На тему: «ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГПОВІТАМІНОЗОМ D, ЯКІ ТРИВАЛИЙ ЧАС ПРИЙМАЮТЬ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛЬ»

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу Ф1А групи

226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Северин Олена Михайлівна

Завідувач кафедри:

професор, д.мед.н. М.В. Хайтович

Науковий керівник:

професор, д.мед.н. Л.Л. Пінський

Київ 2024

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТРИВАЛОГО ПРИЙОМУ ВЕЛИКИХ ДОЗ ПОЛІВІТАМІНІВ ТА РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ	6
1.1 Сучасна популярзація вітамінів та фармацевтична опіка хворих.	6
1.2 Водорозчинні вітаміни: метаболізм, фармакологічні ефекти, передозування.....	8
1.3 Жиророзчинні вітаміни: метаболізм, фармакологічні ефекти, передозування.....	18
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	30
2.1. Обґрунтування доцільності вибору об'єктів та методів дослідження	30
2.2. Методика досліджень	30
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	32
3.1. Аналіз опитування серед пацієнтів	32
3.2. Аналіз опитування серед лікарів та фармацевтів	36
3.3. Аналіз клінічного випадку	39
ВИСНОВКИ.....	42
БІБЛІОГРАФІЯ	43

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ФО - фармацевтична опіка

ПК – полівітамінні комплекси

ХХН - хронічна хвороба нирок

ХПН – хронічна ниркова недостатність

ПОЛ - перекисне окислення ліпідів

ПР – побічні реакції

ВСТУП

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ. Один із ефективних методів наближення рівня кількості поживних речовин, вітамінів та мінералів до оптимального – в збалансуванні раціону харчування. Проте, навіть за умови його дотримання, не завжди вдається отримати всю кількість вітамінів та мікроелементів у достатній кількості. Сучасний спосіб життя в розвинених країнах, що характеризується низькою руховою активністю та споживанням високо оброблених продуктів, призводить до того, що люди отримують недостатню кількість вітамінів, необхідних для здоров'я. Також великий вплив має збільшення захворюваності населення після перенесення інфекційних хвороб, в особливості коронавірусу COVID-19 [1].

Для подолання дефіцитів рекомендується включити до раціону полівітамінні комплекси. Це препарати, що містять комбінацію різних вітамінів і мінералів, які призначені для підтримки загального стану здоров'я. Актуальність теми, визначається зростаючим використанням вітамінних добавок у медичній та фармацевтичній практиці. Багато пацієнтів вважають ПК безпечними і корисними, але тривале вживання великих доз може призвести до ризиків, таких як токсичність, порушення балансу вітамінів і мінералів, а також взаємодії з іншими лікарськими засобами тощо [2].

Фармацевтична опіка в цьому контексті є важливою для моніторингу стану пацієнтів, аналізу використаної дози та запобігання можливим ускладненням. Вона також сприяє навчанню пацієнтів щодо правильного вживання ліків, що підвищує ефективність лікування та забезпечує безпечніше використання ПК.

Мета дослідження. Комплексний аналіз та оцінка фармацевтичної опіки пацієнтів, які тривалий час приймають високі дози препаратів вітаміну D,

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту небажаних реакцій, асоційованих з гіпервітамінозом вітаміну D, який обумовлений лабораторно неконтрольованим вживанням холекальциферолу;
2. Оцінити обізнаність пацієнтів, фармацевтів та лікарів щодо потенційної небезпеки неконтрольованого призначення та вживання холекальциферолу, виявити фактори, що спонукають пацієнтів до такого прийому;
3. Розробити рекомендації щодо фармацевтичної опіки відвідувачів, які тривалий час приймають холекальциферол для компенсації гіповітамінозу D та запропонувати методи профілактики та корекції гіпервітамінозу D в цій групі пацієнтів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Автором була визначена обізнаність пацієнтів, фармацевтів, лікарів щодо потенційної небезпеки неконтрольованого прийому холекальциферолу. В роботі вперше комплексно проаналізовані скринінгові клінічні та лабораторні ознаки тривалого використання високих щоденних доз холекальциферолу, які супроводжувалися гіпервітамінозом D. Автором розроблені рекомендації щодо попередження розвитку побічних реакцій при лікуванні хворих холекальциферолом.

Практичне значення отриманих результатів.

В роботі дані рекомендації щодо щомісячного моніторингу концентрації вітаміну D в сироватці крові пацієнтів, які тривалий час приймають холекальциферол, а також запропоновані скринінгові клінічні та лабораторні ознаки високо ймовірного розвитку гіпервітамінозу D, який потребує корекції або відміни цього лікарського засобу.

Апробація: Участь з доповіддю «Особливості фармацевтичної опіки пацієнтів із гіповітамінозом D, які тривалий час приймають холекальциферол» на Науково-практичній конференції «Сучасні проблеми клінічної фармакології, клінічної фармації та фармакотерапії» (20.12.2024 року, Київ). Представлення відео доповіді за темою магістерської роботи в конкурсі «Експертний відео контент» (20.12.2024 року, Київ).

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТРИВАЛОГО ПРИЙОМУ ВЕЛИКИХ ДОЗ ПОЛІВІТАМІНІВ ТА РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ

1.1 Сучасна популяризація вітамінів та фармацевтична опіка хворих.

Вітаміни - це органічні сполуки різного хімічного складу, які у невеликих кількостях потрібні для нормального функціонування живих організмів. Ці речовини не синтезуються організмом в повній мірі, тому їх основним джерелом надходження є харчові продукти. Лише деякі вітаміни синтезуються кишковою мікрофлорою і всмоктуються в кров, тому навіть при дефіциті організм може не відчувати в них потреби. Вітаміни належать до факторів харчування при добовому вживанні від 10 мг до 100 мг. Вітаміни мають здатність до значної біологічної активності в малих дозах, вони є каталізаторами більшості біохімічних реакцій в організмі людини [3].

Використання вітамінів демонструє величезне зростання протягом останніх кількох років через високий попит на добавки для заповнення дефіциту поживних речовин. Незважаючи на добре збалансовану та загалом здорову дієту, дефіцит вітамінів може виникати час від часу, що може вплинути на здоров'я людини. Конкретні індивідуальні потреби змінюються залежно від стану здоров'я, способу життя, генетики та інших змінних, що перешкоджає кількісній оцінці цих потреб [4].

В сучасному, прогресивному світі, під впливом суспільної думки, рекламної та маркетингової діяльності фармацевтичних компаній, проблема тривалого прийому високих доз полівітамінів є критично актуальною. Для попередження та запобігання цього існує поняття «фармацевтична опіка».

Заходи фармацевтичної опіки мають на меті забезпечити дієве та безпечне застосування лікарських засобів, в тому числі й вітамінів, попередити їх можливі дефіцити і надлишкові вживання, уникнути небажані взаємодії, що можуть знизити ефективність або призвести до різних токсичних реакцій [5].

Для розуміння відмінностей фармакокінетики вітамінні препарати поділяють на жиророзчинні та водорозчинні. До жиророзчинних належать А, D, Е, К. До водорозчинних належать вітаміни групи В та вітамін С.

Розчинність вітамінів – це головний фактор, який визначає їхні властивості в організмі, він впливає на всмоктування, метаболізм, депонування і екскрецію вітамінів, наведено у табл. 1.1

Порівняльна характеристика водорозчинних та жиророзчинних вітамінів

	Вітаміни із водорозчинними властивостями	Вітаміни із жиророзчинними властивостями
Розчинність вітамінів	У воді	У жирах
Джерела вітамінів	Фрукти, овочі, злаки	Молочні продукти, яйця, м'ясо, риба, рослинні олії
Всмоктування вітамінів	В кров'яне русло	Спочатку в лімфо капіляри, далі безпосередньо у кров'яне русло
Транспорт вітамінів	Вільно в кров'яному руслі	Зв'язуються із транспортними білками
Зберігання вітамінів	Циркуляція у водних середовищах організму	Депонуються в жирі
Кліренс вітамінів	Переважно нирковий кліренс	Зниження кліренса внаслідок затримки вітамінів в жирі
Токсичність вітамінів	Токсичність при передозуванні та тривалому прийомі біологічно активних домішок, я	Висока ймовірність токсичної концентрації вітамінів
Потреби у вітамінах	Доцільним є регулярне вживання вітамінів	Призначення вітамінів можливо 1 раз на тиждень

Табл. 1.1. Порівняльна характеристика вітамінів із водорозчинними та жиророзчинними властивостями

Водорозчинні вітаміни характеризуються швидкою нирковою екскрецією, що вимагає їхнього щоденного споживання. Жиророзчинні вітаміни, навпаки, депонуються в організмі, забезпечуючи резерв [6, 7].

Нестача вітамінів в організмі людини називається гіповітамінозом. Якщо дефіцит є критичним і призводить до повної відсутності певного вітаміну, то такий стан називають авітамінозом. Гіпервітаміноз, або надлишок, може бути не менш шкідливим, ніж їхній дефіцит. Хоча вітаміни необхідні для нормального функціонування організму, їхнє перевищення може призвести до серйозних порушень обміну речовин і розвитку важких інтоксикацій [8].

Нижче наведена у табл. 1.2 добова потреба населення у вітамінах, що вказана у Наказі МОЗ України від 03.09.2017 № 1073, що врахована загально для кожного мешканця України в залежності від статі та вікової групи в цілому.

	Чоловіки	Жінки
А (мкг, РЕ)	80	70
Д (мкг)	5	5
Е (мг ТЕ)	1,6	1,3
К (мкг)	2,0	1,6
С (мг)	2,0	1,8
В1 (тіамін, мг)	22	16
В2 (рибофлавін, мг)	400	400
РР (мг НЕ)	3	3
В6 (мг)	50	50
В12 (мкг)	110	100
Фолат (мкг)	5	5

Табл 1.2. Потреба дорослих людей у вітамінах на 1 добу

1.2 Водорозчинні вітаміни: метаболізм, фармакологічні ефекти, передозування

Вітамін С, аскорбінова кислота або антискорбутний вітамін

Аскорбінова кислота є важливим неферментативним антиоксидантом у крові та тканинах людини. При окисненні L-аскорбінової кислоти утворюється L-дегідроаскорбінова кислота, що показана на рис. 1.3.

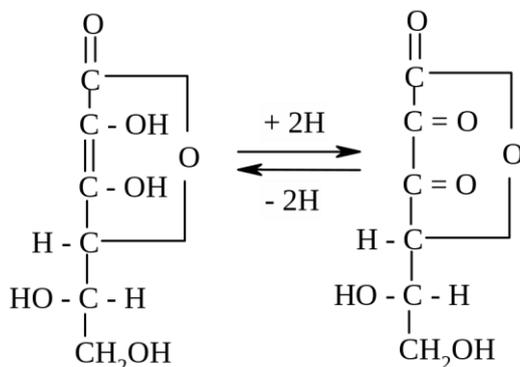


Рис. 1. 3. Перетворення L-Аскорбінової кислоти в L- Дегідроаскорбінову кислоту

Тканини наднирників мають найбільшу концентрацію аскорбінової кислоти. Відновлювальними факторами для вітаміну С є цистеїн та глутатіон. Протягом окислювальних процесів аскорбінова кислота перетворюється до щавлевої кислоти, що показано на рис. 1.4.



Рис. 1.4 Перетворення аскорбінової кислоти

Дикетогулонова кислота перетворюється до ксилози, яка є попередником рибози та глюкози [9].

Біологічна роль. Вітамін С позитивно впливає на біосинтез колагену (гідроксилювання проліну та лізину), синтез норадреналу (необхідний для бета-гідроксилази дофаміну в норадреналін), синтез карнітину, синтез пептидних гормонів з прогормонів (вазопресин, кальцитонін, окситоцин); вітамін С необхідний для нормального еритропоезу та синтезу гемоглобіну, індукує синтез антитіл, активність фагоцитозу, посилюючи систему

імунологічного нагляду організму. Також сприяє всмоктуванню заліза в кишечнику: підвищує розчинність заліза через утворення хелатного комплексу, відновлює погано розчинне трьох валентне залізо до добре розчинного двовалентного заліза [10, 11].

Одноразові великі дози вітаміну С у 5–10 г можуть викликати симптоми нудоти, болю в животі та діареї, поліурії, шкірний свербіж та почервоління.

Високі дози вітаміну С можуть мати прооксидантну дію (процес утворення та накопичення вільних радикалів в організмі) та були пов'язані із утворенням оксалатних каменів, так як у нирках вітамін С частково метаболізується в оксалат. Доведено, що парентеральні препарати вітаміну С також можуть містити оксалат, ймовірно тому, що оксалат легко утворюється *in vitro* з вітаміну С при вищому рН. З цієї причини не слід регулярно рекомендувати більш високі дози вітаміну С, ніж 1 г на день [12].

Внутрішньовенне введення вітаміну С або дуже високі пероральні дози вітаміну С можуть прискорити гемоліз у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфату [13].

Вітамін В1, тіамін або антиневритний вітамін

Тіамін або антиневритний вітамін — водорозчинний вітамін групи В, який міститься в цільнозернових, бобових, дріжджах, яловичині та свинині.

Коферментна форма – тіамініпрофосфат (ТПФ) – утворюється в результаті фосфорилування вільного тіаміну за участю ферменту тіамініфосфокінази. ТПФ є складовою частиною ферментів, що каталізують окиснювальне декарбоксілювання кетокислот: піруват дегідрогенази, альфа-кетоглутарататдегідрогенази (один з ферментів циклу Кребса), транскетолази (неокислювальна фаза ПФШ - пентозофосфатного шляху обміну глюкози), дегідрогенази амінокислот з розгалуженим ланцюгом [14].

Основна біологічна роль показана на рис. 1.5

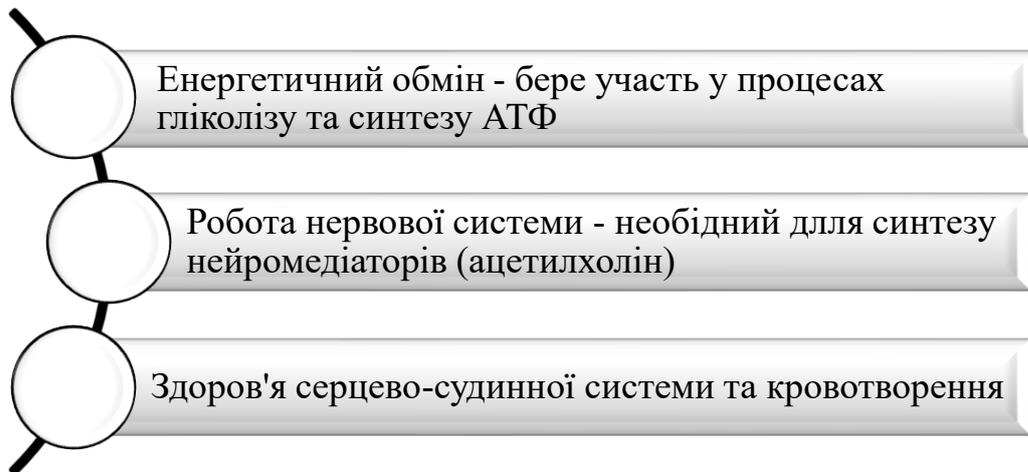


Рис. 1.5 Основна біологічна роль вітаміну В1

Метаболізм: Тіамін абсорбується в тонкому кишечнику за допомогою двох механізмів: активного та пасивного транспорту. При низькій концентрації тіаміну в кишківнику, його поглинання відбувається за рахунок енергозалежного активного транспорту, що забезпечує ефективне надходження вітаміну в організм. За високої концентрації тіамін абсорбується шляхом пасивної дифузії через слизову оболонку кишечника. Максимальна кількість тіаміну, що може всмоктатися за один раз, становить близько 5 мг. У стінці тонкого кишечника тіамін фосфорилується, що є першим етапом його метаболізму [15].

Людський організм не синтезує тіамін і здатний накопичувати лише обмежену кількість цього вітаміну (до 30 мг) у своїх тканинах. Найбільша концентрація тіаміну спостерігається в скелетних м'язах, а також у таких органах, як мозок, серце, печінка та нирки. Період напіввиведення тіаміну з організму становить від 9 до 18 днів, а основним шляхом його екскреції є нирки [16].

Найчастіше зустрічається недостатності вітаміну В1, які характеризуються переважно периферичною нейропатією та загальним виснаженням, в рідких випадках хворобою бері-бері [17].

Передозування: Пероральні форми тіаміну не асоціювалися з побічними ефектами, підвищенням АЛТ або пошкодженням печінки навіть при застосуванні у високих дозах короткотривало. Парентеральне введення тіаміну може бути пов'язане з реакціями гіперчутливості негайного типу, включаючи анафілаксію, але вони зустрічаються рідко (<1:1000).

Найчастіші побічні ефекти при тривалому вживанні вітаміну В1 включають: анафілаксія, депігментація шкіри, неспокій, свербіж, кропив'янка, набряк легенів, аритмію, підвищення тиску, судоми, але ці симптоми спостерігаються дуже рідко. Тривале введення надмірних доз вітаміну В1 призводить до жирової дистрофії печінки, порушення функції нирок [13].

Вітамін В2, рибофлавін або «вітамін росту»

Рибофлавін - це водорозчинний вітамін В, який міститься в молоці та молочних продуктах, цільнозернових, бобових, нежирному м'ясі та рибі.

Коферментна форма - флавінаденіндинуклеотид (ФАД) та флавінмононуклеотид (ФМН).

Біологічна роль: ФАД і ФМН є кофакторами для ферментів, які беруть участь в окисно-відновних реакціях, зокрема: піруватдегідрогеназного комплексу, сукцинатдегідрогенази (цикл Кребса), ФАД є частиною глутатіонредуктази в еритроцитах [18].

У табл. 1. 5 наведено основні біологічні процеси та роль коферментів рибофлавіну у них:

Роль коферментів рибофлавіну

Біологічний процес	Роль коферментів рибофлавіну
Енергетичний метаболізм та нейромедіаторний обмін	Забезпечує окисно-відновні реакції у мітохондріях, необхідних для синтезу АТФ (перетворення пірувату в ацетил-КоА), утворення нейромедіаторів, та їх інактивації.

Кровотворення	Стимуляція синтезу еритропоетину та гемоглобіну, підтримка пулу фолатів, необхідних для дозрівання еритроцитів.
Імунна відповідь	Підтримка фагоцитарної активності нейтрофілів, забезпечення ефективної боротьби з патогенами.
Гомеостаз	Регуляція обміну білків, вуглеводів та ліпідів, підтримання сталості внутрішнього середовища організму.
Метаболізм вітамінів та амінокислот	Участь в обміні вітамінів В6, В3, холіну, фенілаланіну та інших біологічно активних сполук.
Зір	Захист сітківки від фотопошкоджень, підтримка функціонування зорового пурпуру.

Табл. 1.5 Основні біологічні процеси та роль коферментів рибофлавіну у них.

Гіпервітаміноз в клінічній практиці майже не зустрічається. Рідко це може бути при одночасному призначенні трициклічних антидепресантів. Із основних побічних реакцій гіпервітамінозу: часте сечовипускання (при надлишку рибофлавіну сеча набуває яскраво-жовтого кольору.), діарея, набряк обличчя та язика [19].

Вітамін В3, ніацин, ніотинова кислота або антипелагричний вітамін

Коферментна форма: нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД+) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ+).

У рис. 1.6. наведено біологічну роль вітаміну В3.

Біологічна роль

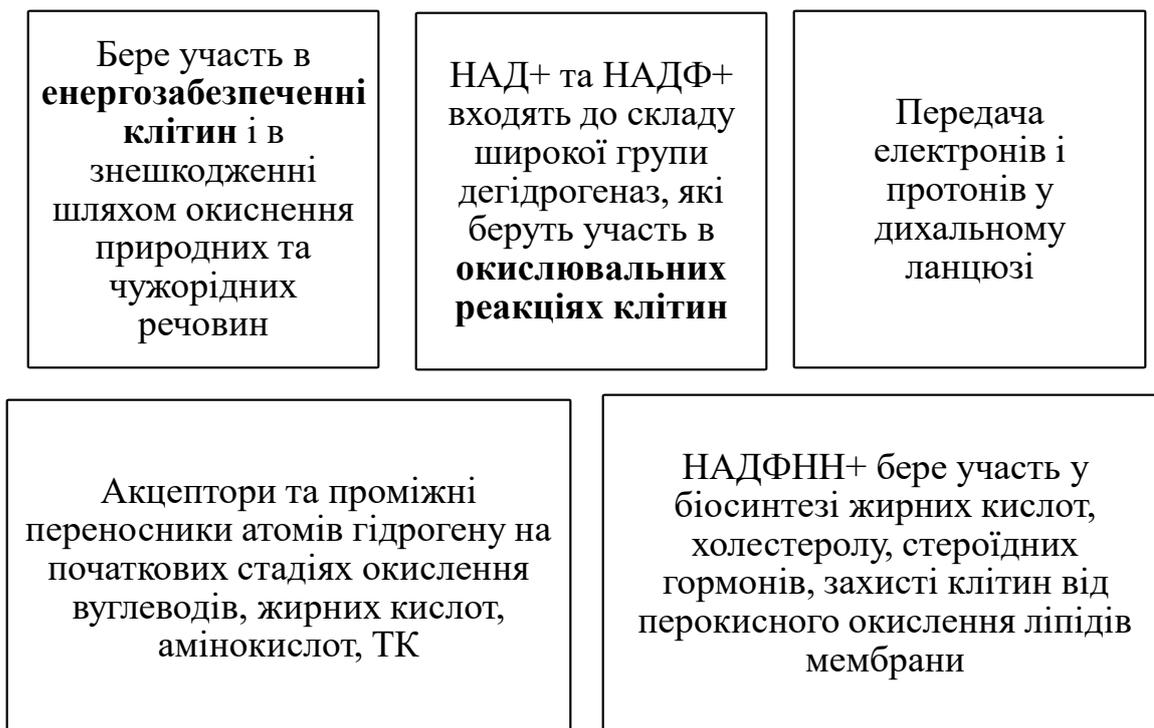


Рис. 1.6. Біологічна роль В3 [20].

Дефіцит ніацину є причиною пелагри: дерматит, діарея, деменція.

Рекомендована добова норма ніацину (вітаміну В3) для дорослих добова потреба становить 10 – 15 мг. Однак, ніотинова кислота, одна з форм ніацину, застосовується у значно вищих дозах (1,5-6,0 г/добу) для лікування дисліпідемії завдяки її гіполіпідемічній дії. Така фармакологічна доза ніотинової кислоти, особливо при тривалому застосуванні препаратів пролонгованої дії, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку гепатотоксичності. Клінічно це проявляється як помітне підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові та розвиток ранніх ознак печінкової недостатності, які зазвичай виникають через кілька місяців терапії [21].

Вітамін В6, піридоксин або антидерматичний вітамін

Піридоксин насправді представляє сімейство споріднених сполук, включаючи піридоксин, піридоксаль, піридоксамін та їхні фосфати, які є

активними коферментними формами вітаміну В6: піридоксальфосфат (ПАЛФ), піридоксамінфосфат (ПАМФ).

Біологічна роль: коферментні форми беруть участь у процесах, що наведені на рис. 1.7 :

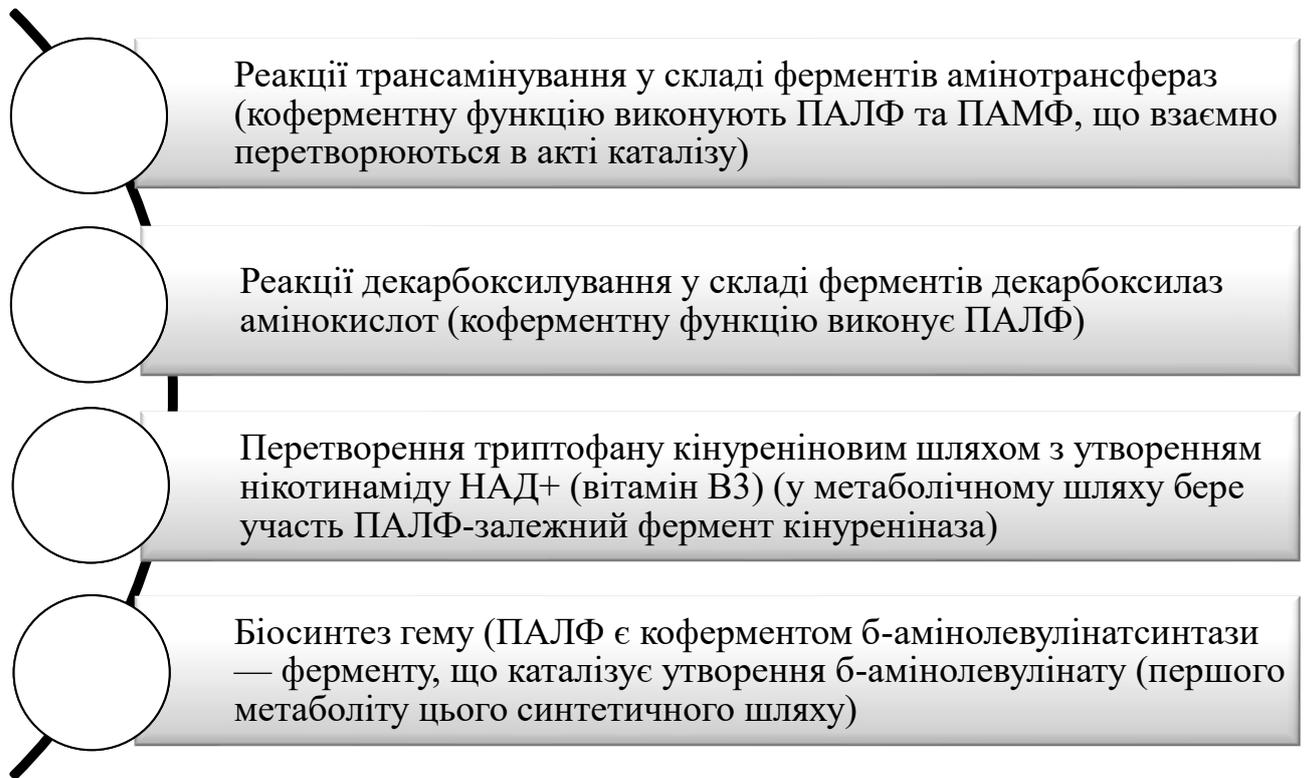


Рис. 1.7. Біологічні процеси у яких коферментні форми вітаміну В6 беруть роль [22].

Отже, піридоксальфосфат (ПАЛФ), який є вирішальним коферментом у численних ферментативних діях, пов'язаних з метаболізмом вуглеводів, білків і ліпідів, а також виробництвом нейромедіаторів.

Рекомендоване добове споживання дієтичного вітаміну В6 для підтримки прийняттого статусу харчування становить від 1,6 до 2 мг/день. Піридоксин, як і ціанокобаламін (В12) і фолієва кислота (В9), важливий для перетворення метіоніну в цистеїн і, отже, необхідний для функціонування нервів і виживання нейронів [23].

Вітамін В6 – унікальний, так як його симптоми нестачі та передозування однакові. Гіпервітаміноз піридоксину найчастіше проявляється дерматологічними проблемами, однак його вплив може поширюватися і на

шлунково-кишковий тракт, провокуючи підвищення кислотності шлункового соку та випадковими симптомами нудоти. В нещодавно проведених дослідженнях було доведено, що тривале застосування високих доз вітаміну В6 може спричинити неврологічну токсичність та було пов'язане з сенсорною нейропатією. Одні із частих проявів: парестезія стоп, зміни в координації рухів [24].

Вітамін В9 (фолієва кислота), як «фактор росту» або антианемічна речовина

Коферментна форма: тетрагідрофолієва кислота (ТГФК).

Біологічна роль:

ТГФК разом з коферментною формою вітаміну В12 (метилкобаламіном) забезпечують внутрішньоклітинне утворення метіоніну з гомоцистеїну, необхідного як донор метильних груп для синтезу багатьох життєво важливих біомолекул, у тому числі нуклеотидів ДНК та РНК.

Фолієва кислота також відіграє дуже важливу роль під час внутрішньоутробного розвитку — необхідна для закриття нервової трубки протягом 23-го дня вагітності [25].

Дефіцит фолієвої кислоти супроводжується анемією, та в кістковому мозку має місце мегалобластні прояви. Найбільш чутливими до дефіциту вітаміну В9 є клітини кісткового мозку тому що мають високу швидкість ділення. Схожі прояви має місце дефіцит вітаміну В12. На відміну від дефіциту вітаміну В12, дефіцит В9 не індукує неврологічних зрушень [26].

Передозування: високе споживання фолієвої кислоти може маскувати дефіцит вітаміну В12, так як за своїм впливом та дією на організм є доволі подібними.

Добавки фолієвої кислоти є практичним способом підвищення рівня фолієвої кислоти під час вагітності, але надмірні дози можуть збільшити резистентність до інсуліну та негативно вплинути на розвиток мозку у дітей [27].

Також існують дані про те, що надмірне споживання фолієвої кислоти може нести певні ризики для серцево-судинної системи, особливо у людей з існуючими проблемами з серцем [28].

Деякі наукові дослідження вказують на потенційний зв'язок між прийомом високих доз фолієвої кислоти та посиленням епілептичних нападів у пацієнтів з епілепсією, що приймають препарати фенітоїн, фенобарбітал, ламотриджин [29].

Вітамін В12, кобаламін, антианемічний вітамін

Коферментні форми: метилкобаламін, дезоксиаденозилкобаламін

(ДА-В12) беруть участь в реакціях з ферментами, що зазначені на рис 1.8. :

<p>Метилмалоніл-КоА-мутазаю - ферментом, що каталізує реакцію перетворення метилмалоніл-КоА на сукциніл-КоА; коферментом є 5-дезоксиаденозилкобаламін.</p>	<p>Гомоцистеїнметилтрансферазою (метіонінсинтазою) - ферментом, що утворює метіонін шляхом переносу метильної групи з метил-ТГФК на гомоцистеїн; коферментом є метилкобаламін.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Реакція має значення для метаболізму метилмалоніл-КоА, що утворюється при розщепленні амінокислот зі розгалуженими ланцюгами — L-валіну, L-лейцину, L-ізолейцину - та В-окисненні жирних кислот знепарною кількістю атомів Карбону. 	<ul style="list-style-type: none"> • Біохімічне значення реакції полягає в продукуванні метіоніну, який є головним донором метильних груп у численних метаболічних реакціях, зокрема в утворенні тимідину ДНК.

Рис. 1.8 Ферменти з якими коферментні форми В12 взаємодіють та біохімічне значення реакцій

Метаболізм: В12 адсорбується в тонкому відділу кишківника, за допомогою внутрішнього фактору (ВФ) Кастла, який синтезується обкладковими клітинами слизової шлунка. Вітамін В12 та ВФ з'єднується із специфічними рецепторами ентероцитів, переноситься через мембрану та переноситься до сироватки крові.

При потраплянні В12 в кров мукопротеїн відокремлюється від перенесеного комплексу, а у крові кобаламін переноситься транскобаламіном I та анскобаламіном II [30].

Добова потреба: 2-5 мкг.

Гіповітаміноз: мегалобластна анемія та перніціозна або злаякісна анемія (анемія Аддісона-Бірмера) — тип дефіциту вітаміну В12, спричинений аутоантитілами проти внутрішнього фактора Кастла та/або парієтальних клітин шлунка (реакція гіперчутливості типу II).

Його дефіцит пов'язаний з мієлопатією, периферичною нейропатією, нейропсихіатричними синдромами та атрофією зорового нерва. Вітамін В12 використовувався при нейропатичному болю, пов'язаному з діабетичною нейропатією, трійчастою та постгерпетичною [31].

Гіпервітаміноз: хронічне передозування ціанокобаламіну асоціюється з розвитком серйозних побічних ефектів, серед яких кардіоміопатія, гостра легенева недостатність та тромбоемболічні ускладнення. Крім того, одним з характерних проявів гіпервітамінозу В12 є розвиток шкірних висипань різного характеру. Механізми розвитку цих ускладнень пов'язані з порушенням гомеостазу мікроелементів, дисфункцією ендотелію та посиленням тромбоутворення. Алергічні реакції, такі як кропив'янка, також можуть спостерігатися. Варто зазначити, що на відміну від інших водорозчинних вітамінів, ціанокобаламін має тенденцію до кумуляції в організмі, що збільшує ризик розвитку гіпервітамінозу навіть при тривалому прийомі помірних доз [32, 33].

1.3 Жиророзчинні вітаміни: метаболізм, фармакологічні ефекти, передозування

Вітамін А, ретинол або антиксерофтальмічний вітамін

Жиророзчинний вітамін А, структурна формула якого зображена на рис. 1.9, бере участь в регуляції протеїногенезу, сприяє нормальному зору, функціям шкіри, уповільнює процес старіння [3, 10].

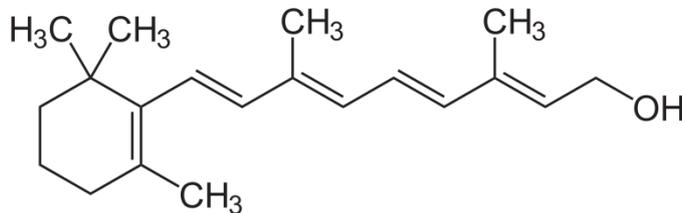


Рис. 1.9 Спиртова форма вітаміну А - ретинол

Метаболізм: Процес всмоктування ретинолу залежить від його форми (естер, ретинол) та наявності жирів у раціоні. Естери вітаміну А піддаються гідролізу в кишечнику під дією ферментів підшлункової залози, після чого всмоктуються у складі міцел. Далі вітамін включається до складу хіломікронів та транспортується лімфою в кров.

Перетворення бета-каротину (провітаміну А) у вітамін А відбувається за участі ферментів 15,15'-монооксигенази та редуктази. Ефективність цього процесу залежить від наявності коферментів НАД та НАДФ, а також від одночасного вживання антиоксидантів, які захищають бета-каротин від окиснення. Вітамін В12 стимулює активність монооксигенази, що підвищує ефективність перетворення бета-каротину у вітамін А.

Транспортування вітаміну А в крові здійснюється у комплексі зі специфічними білками: ретинолзв'язуючим білком (РЗБ) та транстретином. РЗБ забезпечує розчинність, захист від окиснення та транспорт ретинолу до тканин. Транстретин запобігає нирковій фільтрації комплексу вітамін А + РЗБ. Бета-каротин та вітамін А депонується в печінці, а саме в клітинах ІТО, та при необхідності цей запас компенсує його нестачу в сироватці крові. При суттєвому та тривалому зростанні сироваткової концентрації вітаміну А,

клітини ІТО фенотипично трансформуються до фібробластів, що обумовлює прогресування фіброзу печінки [34].

Основні функції вітаміну А наведено у табл. 1.10:

Значення вітаміну А в метаболізмі людини

Зір	<ul style="list-style-type: none"> • Зв'язується з пігментом сітківки, утворюючи зоровий родопсин, який має суттєве значення в адаптації зору при малому освітленні. • Сприяє нормальному утворенню епітеліальних клітин рогівки, забезпечуючи її прозорість [6].
Кровотворення	<ul style="list-style-type: none"> • Проліферація та диференціація лімфоцитів. • Синтез імуноглобулінів. • Посилює мієлопоез (процес утворення гранулоцитів, тромбоцитів та еритроцитів у кістковому мозку)
Імунна система	<ul style="list-style-type: none"> • Покращує функції системи імунологічного нагляду організму. • Індукує фагоцитарну активність макрофагів, нейтрофілів гуморальних факторів імунітету, попереджає інфекційні захворювання [7].
Розмноження	<ul style="list-style-type: none"> • Має суттєве значення в синтезі гормонів, розмноженні статевих клітин. • Впливає на ембріональний розвиток (роль у процесах клітинної диференціації та росту).
Шкіра та слизова оболонка	<ul style="list-style-type: none"> • Приймає участь у функціонуванні екзокринних залоз. • Стимулює проліферацію та диференціацію епітеліальних клітин, прискорює загоєння ран, підвищує еластичність шкіри, запобігає луценню.

Табл. 1.10. Основні функції вітаміну А [34, 35].

Звичайні дози вітаміну А не пов'язані з ушкодженням печінки або порушеннями печінкових проб, але більш високі дози (зазвичай понад 40 000 МО на день, ~12 000 мкг) можуть бути токсичними. Симптоми передозування наведені у табл. 1.11.

Хронічний гіпервітаміноз А зазвичай виникає через 3 місяці або багато років після початку прийому помірно високих рівнів вітаміну А (зазвичай у 10 разів вище рекомендованої добової норми). Хронічний прийом помірно високих доз вітаміну А (зазвичай протягом 1-8 років) може призвести до

портальної гіпертензії з асцитом і варикозним розширенням вен стравоходу навіть до того, як можна буде продемонструвати наявність явного цирозу печінки.

Симптоми гіпервітамінозу А

Нервова система	Головний біль, запаморочення, підвищення внутрішньочерепного тиску, атаксія (відсутність координації), судоми, сонливість, втома, дратівливість, сплутаність свідомості, слабкість, астенія (підвищеною стомлюваністю і виснаженням із вкрай нестійким настроєм)
Органи чуття	Порушення зору, світлобоязнь, набряк диска зорового нерва, скотома (обмежені дефекти в полі зору)
Шлунково-кишковий тракт	Втрата апетиту, нудота, блювання, біль у животі, запор, пронос
Шкіра та її придатки	Висипання, сухість шкіри, свербіж, тріщини, великопластинчасте лущення, гіперпігментація долонь і підшов, виразки слизових оболонок, жорсткість волосся, алопеція, хейлоз (запалення губ), носові кровотечі
Опорно-рухова система	Біль у кістках і суглобах, деструкція хрящової і кісткової тканини, остеопороз, патологічні переломи, кальцифікація внутрішніх органів
Печінка, жовчовивідні шляхи	Гепатомегалія (патологічне збільшення розмірів печінки), жовтяниця, цироз
Обмін речовин	Гальмування протеосинтезу (процес поступового розщеплення (гідролізу) білків на пептиди і амінокислоти), зростання мутацій з онтогенезом (індивідуальний розвиток організму)

Табл. 1.11. Симптоми гіпервітамінозу А

І ацитретин, і ізотретиноїн (модифіковані форми вітаміну А) є тератогенними та ембріотоксичними і протипоказані жінкам, які вагітніють або мають намір завагітніти. Ізотретиноїн часто спричиняє помірне підвищення рівня амінотрансферази в сироватці крові та зазвичай вказується як такий, що має часті несприятливі наслідки для печінки, але він пов'язаний із

випадками серйозного клінічно очевидного гострого ураження печінки з жовтяницею [36, 37].

Вітамін Е, токоферол або антиоксидантний вітамін

Вітамін Е найбільш значущим неферментним антиоксидантом, інгібує перекисне окислення ліпідів. Альфа-токоферол є найбільш поширеним і біологічно активним антиоксидантом і є переважною формою, яка зустрічається в природі в продуктах, багатих вітаміном Е [38].

Метаболізм: Ефективне засвоєння вітаміну Е залежить від наявності жовчних кислот, які забезпечують оптимальні умови для взаємодії вітаміну Е з ліпазами – ферментами, що розщеплюють жири. Після всмоктування вітамін Е включається до складу ліпопротеїнів (хіломікронів), які транспортують його в лімфатичну систему, а потім у кров. В крові вітамін Е переноситься ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнами високої щільності (ЛПВЩ) до тканин. Зв'язані з хіломікроном токофероли та токотрієноли потім транспортуються через лімфатичну систему до периферичних тканин, включаючи кістковий мозок, жирову тканину, м'язи, шкіру та, можливо, мозок. Згодом утворені залишки хіломікрону поглинаються печінкою, де форми вітаміну Е транспортуються та метаболізуються. У печінці токофероли катаболізуються через ω -гідроксилювання та окислення, ініційоване цитохромом P450 (CYP4F2), що генерує 13'-гідроксихроманол (13'-ОН) і 13'-карбоксихроманол (13'-COOH) [39].

У табл. 1.12. наведено основні функції вітаміну Е:

Основні функції вітаміну Е

Антиоксидантна дія	<ul style="list-style-type: none"> • Токофероли захищають ліпідні мембрани від дії вільних радикалів, які утворюються у процесах пероксидного окиснення ліпідів, вони інгібують ці процеси особливо в еритроцитах та клітинних мембранах. • Інгібує експресію різних протизапальних цитокінів • Сприяє антиангіогенезу
Кровотворення та	<ul style="list-style-type: none"> • Бере участь у пригніченні агрегації тромбоцитів, проліферації клітин і адгезії моноцитів (поліпшує функцію

серцево-судинна система	мікроциркуляції формених елементів крові, має протекторних ефект на ендотеліоцити, забезпечує нормальні показники коагулограми, підтримує оксигенацію міокарда) [3].
Інші ефекти	<ul style="list-style-type: none"> • Інгібує ферменти, наприклад протеїназу С, фосфоліпазу А2 • Інгібує транскрипцію генів • Обумовлює нормальні процеси протеогенезу, окислювального фосфорильовання та трансформації бета-каротину до вітаміну А.

Табл. 1.12. Основні функції вітаміну Е [40, 41, 42].

У дозах нижче 1000 мг (1500 МО) на день вітамін Е був визнаний безпечним і без побічних ефектів. У пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію, може спостерігатися збільшення епізодів кровотечі через вплив вітаміну Е на агрегацію тромбоцитів [13].

Оскільки вітамін Е є жиророзчинним, він депонується в жирових тканинах організму, забезпечуючи його резервами на тривалий період. Вітамін Е має переважно біліарний кліренс. Тривалий неконтрольований прийом значних доз токоферолу ацетату може супроводжуватися зоровими розладами, нудотою, діареєю, гепатомегалією, диспепсією, ознаками ниркової недостатності, зниження рівня протромбіну, зростанням концентрації тригліцеридів в сироватці крові, артеріальною гіпертензією, геморагічними інсультами [43, 44].

Вітамін К, філохінон або антигеморагічний вітамін

Коферментні форми: філохінон (К1), системна формула якого наведена на рис. 1.13., а також синтетичний аналог водорозчинного вітаміну К - вітамін К3 (менадіон), він найчастіше застосовується парентерально для лікування важкого дефіциту вітаміну К, особливо в умовах активної кровотечі.

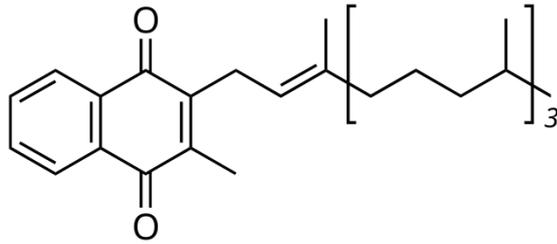


Рис. 1.13 Філохінон (К1)

Біологічна роль: у людини вітамін К виступає як незамінний кофактор у процесі гама-карбоксилювання глютамінових залишків в молекулах факторів згортання крові та білків антикоагулянтного гемостазу. Вітамін К відіграє багатогранну роль в організмі людини, що виходить за межі регуляції біосинтезу прокоагулянтів. Його дефіцит супроводжується зниженням рівня АТФ, що, своєю чергою, погіршує енергетичне забезпечення синтезу багатьох сполук. До таких сполук належать не лише прокоагулянти, але й інші білки, які швидко оновлюються, зокрема ряд ферментів, функції яких не обмежуються системою згортання крові. Крім того, недостатність вітаміну К негативно впливає на синтез певних біологічно активних небілкових молекул, таких як серотонін, гістамін і ацетилхолін

Метаболізм: У крові протромбін (фактор II) за наявності тромбoplastину та іонів кальцію (Ca^{2+}), а також за участі проконвертину (фактор VII), фактора IX (фактор Крістмаса) і фактора X (фактор Стюарта-Прауера), перетворюється на тромбін. Тромбін, у свою чергу, ініціює перехід фібриногену у фібрин, що формує основу тромбу (згустка крові). Менадїон (вітамін К3), виступаючи субстратом, стимулює активність К-вітамінредуктази, яка активує вітамін К і забезпечує його участь у синтезі печінкою К-вітамінзалежних факторів плазми, що беруть участь у гемостазі [45, 46].

Вітамін К утворюється в організмі людини кишковою мікрофлорою. Запаси вітаміну К в організмі невисокі, і його засвоєння сильно залежить від вмісту альбуміну. З цих причин у пацієнтів із холестатичним захворюванням печінки, цирозом та порушенням всмоктування тонкої кишки може розвинути дефіцит вітаміну К. Потреба людини у вітаміні К точно не визначена,

але рекомендована добова достатня доза для дорослих становить 2 мкг для чоловіків і 1,6 мкг для жінок. Вітамін К також регулярно дають новонародженим для лікування або профілактики геморагічної хвороби. Парентеральні форми слід вводити підшкірно, оскільки внутрішньовенне введення пов'язане з анафілактичними реакціями [37, 47].

Клінічних випадків передозування зафіксовано в малій кількості, загалом одні із основних симптомів передозування: гіперпротромбінемією -надлишок протромбіна в крові – фактор II, гіпербілірубінемією, жовтяницею, підвищенням активності печінкових ферментів. В більшості випадків передозування є легко оборотним: відмінити ЛЗ та під контролем показників системи згортання крові призначити препарати-антикоагулянти [48].

Вітамін D, кальциферол або антирахітний вітамін

Холекальциферол переважно синтезується в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання сонячного світла, що забезпечує 80–90% загальної потреби у вітаміні D для більшості людей. Натомість ергокальциферол надходить в організм із продуктами рослинного походження.

Метаболізм: Спочатку провітамін D перетворюється на 25-гідроксिवітамін D (кальцидіол). Цей процес відбувається в печінці і є першим кроком активації. Далі кальцидіол потрапляє в нирки, де під дією ферменту 1α -гідроксилази перетворюється на 1,25-дигідроксिवітамін D – кальцитріол, гормонально активною формою вітаміну D [50].

Основні функції вітаміну D

Кісткова система	<ul style="list-style-type: none"> • Є синергістом паратгормону та антагоністом кальцитоніну • Поліпшує всмоктування кальцію в тонкій кишці (гіперкальціємічний ефект) • Реабсорбцію фосфору і кальцію в ниркових каналцях (активує синтезу кальбіндину – білка, який транспортує кальцій через клітинні мембрани) • Сприяння мінералізації та ремоделювання кісткової тканини (вимиває Ca та фосфати в кров, стимулює диференціацію остеокластів)
-------------------------	--

Імунна система	<ul style="list-style-type: none"> • Підтримка балансу між клітинами вродженого та адаптивного імунітету, вплив на експресію генів, що кодують антимікробні пептиди та цитокіни
Нервова та серцево-судинна система	<ul style="list-style-type: none"> • Впливає на синтез нейромедіаторів (серотоніну, дофаміну) Регуляція артеріального тиску (за рахунок реабсорбції кальцію в нирках), тонуусу судин (за рахунок пригнічення проліферації гладком'язових клітин судин, забезпечує збереження цілісності ендотелію – внутрішньої оболонки судин)
Інші системи	<ul style="list-style-type: none"> • Підтримка м'язової сили та продуктивність • Вплив на кальцієвий обмін у м'язових клітинах • Регуляція метаболізму глюкози. • Зменшення маркерів запалення в крові. • Протипухлинна дія.

Табл. 1.14. Основні функції вітаміну D [51, 52].

Дефіцит вітаміну D може призвести до рахіту, остеомалаяції, депресії, цукрового діабету 1 та 2 типу, захворювань серцево-судинної системи, підвищує ризики ожиріння, загострення астми та синдрому полікістозних яєчників, а також знизити імунітет.

Рекомендована добова доза холекальциферолу для дорослих – 600 МО, а для людей пенсійного віку (від 70 років) – 800 МО. Якщо спостерігається дефіцит вітаміну в крові нижче 30 нг/мл, ендокринологи рекомендують щодня вживати 1500-2000 МО.

Для забезпечення оптимального здоров'я, рівень вітаміну D в крові повинен знаходитися в діапазоні від 50 до 125 нмоль/л, що еквівалентно 20-50 нг/мл. Усе що нижче цієї норми є дефіцитом:

- Недостатній рівень – 30-50 нмоль/л.
- Легкий дефіцит – менше 20 нмоль/л.

- Помірний дефіцит – менше 10 нмоль/л.
- Важкий дефіцит – 5 нмоль/л.

У дорослих і дітей - остеомалаяція;	У дітей - рахіт (тому що в них ще не завершений остеогенез).
<ul style="list-style-type: none"> • Біль і чутливість кісток; • <input type="checkbox"/> Патологічні переломи; • <input type="checkbox"/> Міопатія (переважно проксимальна); • <input type="checkbox"/> Слабкість м'язів, що спричиняє хитку ходу та труднощі при ходьбі; • <input type="checkbox"/> Спазми; • <input type="checkbox"/> Судоми; • <input type="checkbox"/> Симптоми гіпокальціємії; • <input type="checkbox"/> Деформація кісток (при тяжкій остеомалаяції). 	<ul style="list-style-type: none"> • Деформації кісток: • <input type="checkbox"/> Рахітичний розарій: кулькоподібне розширення кістково-хрящових з'єднань у ребрах; • <input type="checkbox"/> Знак Марфана: розтягнення епіфізарної пластинки дистального відділу великогомілкової кістки з розширенням і купіруванням метафіза; • <input type="checkbox"/> Розширені зап'ястя; • <input type="checkbox"/> Краніотабес: розм'якшення черепа; • <input type="checkbox"/> Деформації колінного суглоба, особливо genu varum (варусна деформація); • <input type="checkbox"/> Підвищений ризик переломів; • <input type="checkbox"/> Борозна Гаррісона: поперечне заглиблення, розміщене відповідно до лінії прикріплення діафрагми; • <input type="checkbox"/> Порушення росту; • <input type="checkbox"/> Симптоми гіпокальціємії, включаючи судоми у немовлят; • <input type="checkbox"/> Пізнє закриття джерельця у немовлят; • Затримка ходьби (> 18 місяців); • Кардіоміопатія.

Табл. 1.15. Симптоми дефіциту вітаміну D: рахіт та остеомалаяція [53, 54].

Побічні ефекти вітаміну D зазвичай спостерігаються при його передозуванні, зокрема при тривалому прийомі високих доз. Вони пов'язані з надмірним всмоктуванням кальцію в шлунково-кишковому тракті, його резорбцією з кісткової тканини та, як наслідок, підвищенням рівня кальцію в сироватці крові. Навіть нижчі дози можуть спричинити токсичність у пацієнтів із нирковою остеодистрофією, пов'язаною з вторинним гіперпаратиреозом [55].

Симптоми гіпервітамінозу D

Серцево-судинна система	Аритмії та гіпертензія (внаслідок виникнення гіперкальціємії та скорочення інтервалу QT в серцевому ритмі), кальцифікація судин, міокардит, порушення атріовентрикулярної провідності
Сечовидільна система	Поліурія (часте сечовипускання), незначна альбумінурія, ниркові камені, хронічна ниркова недостатність
Кістково-м'язова система	Резорбція кальцію з кісток, біль у кістках, кальцифікація м'яких тканин
Нервова система	Втрата апетиту, головний біль, запаморочення, підвищена збудливість, депресія, сплутаність свідомості, важкі коматозні стани із судомами
Шлунково-кишковий тракт	Нудота, блювання, втрата апетиту, запор, пептичну виразку, панкреатит (від злоякісних кальцифікатів)

Табл. 1.1. Симптоми гіпервітамінозу D

Потрібно індивідуально корегувати дозу вітаміну D при хронічних захворюваннях нирок (ХХН та ХПН). Сироваткові рівні мають зворотний зв'язок із функцією нирок і особливою поширеністю у пацієнтів на гемодіалізі [13, 56].

В 2023 році був проведений системний огляд із мета-аналізом рандомізованих контрольованих досліджень, щодо довготривалого прийому 3200-4000 МО вітаміну D щодня та викликані побічні ефекти. Як висновок: частота гіперкальціємії в контрольній групі та групі вітаміну D становила 0,21% (14 із 6749 осіб) і 0,63% (34 із 5364 осіб), відповідно, в результаті чого частота гіперкальціємії, викликані вітаміном D, становила 0,42% або 4 випадки на 1000 особин. Усі десять досліджень, які повідомляли про принаймні один випадок гіперкальціємії, досягли середньої концентрації 25(OH)D у дослідженні від 103 до 130 нмоль/л, за винятком дослідження одного дослідження який досяг лише 83 нмоль/л. Були також зроблені припущення, що токсичність гіперкальціємії стає очевидною при споживанні вітаміну D

понад 25 000 МО/день, що відповідає рівню 25(OH)D у сироватці крові близько 500 нмоль/л. Тим не менш, слід також відзначити, що в багатьох дослідженнях якість звітності про побічні явища була низькою.

Як висновок можна зазначити, що вітамін D в дозування 4 000 МО найчастіше створює високі рівні 25(OH)D, що як наслідок підвищують ризик гіперкальціємії, гіперкальціурії, нефрокальциноз та в кінцевому результаті оксалатно-кальцієвий уролітіаз (оксалатні камені у нирках) у пацієнтів що мають до цього схильність [57, 58].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Обґрунтування вибору об'єктів та методів дослідження

Під час проведення бібліографічного та бібліосемантичного огляду літератури виявлено значний науковий інтерес до проблеми дефіциту та передозування вітаміну D. Недостатність вітаміну D вважають однією з проблем охорони здоров'я у всьому світі, яка, за даними ВООЗ, має характер пандемії. Особливої актуальності набуває дослідження побічних ефектів надмірного споживання вітаміну D.

Об'єкт дослідження: вітамін D.

Предмет дослідження: особливості фармацевтичної опіки пацієнтів із гіповітамінозом D, які тривалий час приймають холекальциферол.

Для проведення комплексного дослідження впливу високих доз холекальциферолу на здоров'я пацієнтів та особливостей призначення препаратів вітаміну D було застосовано емпіричний метод дослідження.

Кількісний аналіз, заснований на статистичних методах, дозволив отримати об'єктивні дані про показання до застосування високих доз вітаміну D, основні клінічні наслідки та значущі побічні реакції при передозуванні даним вітаміном.

2.2. Методика досліджень

У магістерській роботі для дослідження було використано соціологічний, статистичний, аналітичний та графічний методи. Дослідження базувалося на даних, отриманих за допомогою електронного опитування. Анкетування охоплює 55 пацієнтів, у яких діагностовано дефіцит вітаміну D. Вони тривалий час приймали високі дози вітаміну D без регулярного лабораторного контролю. Вибірка пацієнтів формувалася з осіб, які вживали лише холекальциферол та не мали супутніх патологій ендокринної, серцево-судинної та сечовидільної систем. Після завершення курсу лікування вітаміном D всі учасники запевнили, що пройшли лабораторне обстеження.

Анкета включала стандартні демографічні питання (вік, стать) та детальні запитання щодо причин призначення вітаміну D, а також про спостережані зміни в здоров'ї та можливі побічні реакції.

Дослідження також включає 30 лікарів різних спеціальностей та 25 фармацевтів. Їхні знання та практика щодо призначення та відпуску препаратів вітаміну D є важливим аспектом дослідження.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Аналіз опитування серед пацієнтів

Було відібрано групу пацієнтів, що тривалий час лікувались високими дозами вітаміну D, для дослідження потенційних наслідків такого лікування, включаючи як позитивні ефекти, так і можливі побічні реакції та ускладнення.

Також слід зазначити, що всіх учасників опитування було зафіксовано значуще підвищення рівня вітаміну D у сироватці крові за результатами лабораторних аналізів.

У нашому дослідженні брали участь 55 респондентів: серед них 47 жінок (85,5%) та 8 чоловіків (14,5%).

Стать респондентів

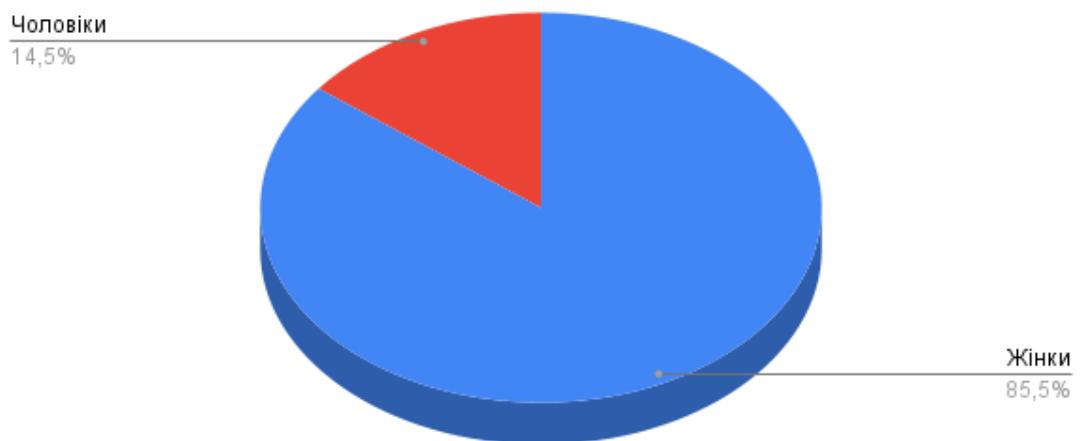


Рис. 3.1. Стать респондентів

Дані про вік респондентів представлені у вигляді частотної таблиці-табл. 3.2. , де опитувані згруповані за віковими категоріями.

Найбільша частка респондентів (23,7%) належала до вікової категорії 20-24 роки. Значні групи також склали респонденти віком 30-34 роки (20,0%) та 35-44 роки (14,6%). Найменше представлені були вікові категорії 10-14 років та 55+ (по 5,4% кожна).

Вікова категорія	Кількість респондентів	Відсоток (%)
10-14	3	5,4%
15-19	6	10,9%
20-24	13	23,7%
25-29	7	12,7%
30-34	11	20,0%
35-44	8	14,6%
45-54	4	7,3%
55+	3	5,4%
Всього	55	100%

Табл. 3.2. Частотна таблиця вікової структури респондентів

В рамках дослідження пацієнтам було задано питання щодо клінічних показань до призначення вітаміну D, що зазначені у табл. 3.3. Респонденти мали право вибрати декілька варіантів, що вважали актуальними для себе.

Показання до застосування

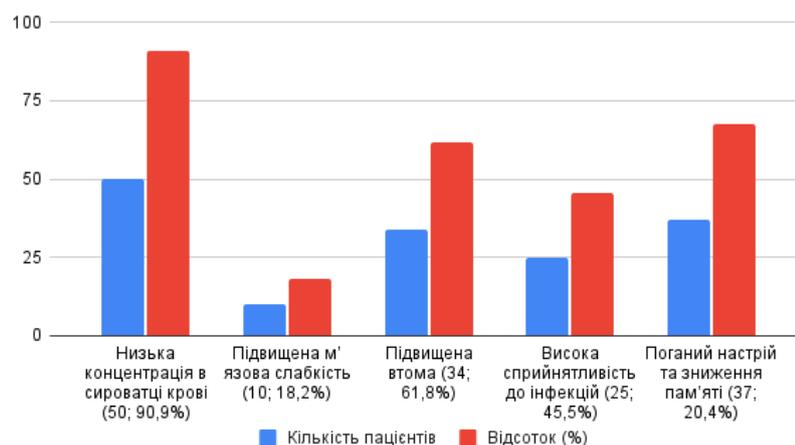


Рис. 3.3 Показання до застосування холекальциферолу

Визначено, що основними показаннями для призначення цього вітаміну серед 55 хворих були:

- його низька концентрація в сироватці крові (50; 90,9%),
- підвищена м'язова слабкість (10; 18,2%),
- підвищена втома (34; 61,8%),
- висока сприйнятливність до інфекцій (25; 45,5%),
- поганий настрій та зниження пам'яті (37; 20,4%).

Переважає більшість пацієнтів (90,9%) мала низьку концентрацію вітаміну D в сироватці крові. Це є головною і найбільш вагомою причиною для призначення вітаміну D у групі. Інші ж показання суто суб'єктивні та можуть бути неспецифічними, тобто зустрічатися при різних станах та захворюваннях, а не лише при дефіциті вітаміну D.

Також респондентів опитали, щодо суб'єктивних відчуттів після прийому холекальциферолу. Пацієнти мали право вибрати декілька варіантів, що вважали актуальними для себе. Відповіді представлені на рис. 3.4.



Рис. 3.4 Ефективність холекальциферолу

Пацієнти відмічали після прийому холекальциферолу покращення м'язових симптомів в 8 випадках (80,0%), зменшення втоми в 22 випадках (64,7%), покращання настрою в 19 випадках (51,4%).

Результати опитування щодо побічних реакцій на холекальциферол наведено на рис. 3.5. Пацієнти мали право вибрати декілька варіантів, що вважали актуальними для себе.

Значущі побічні реакції

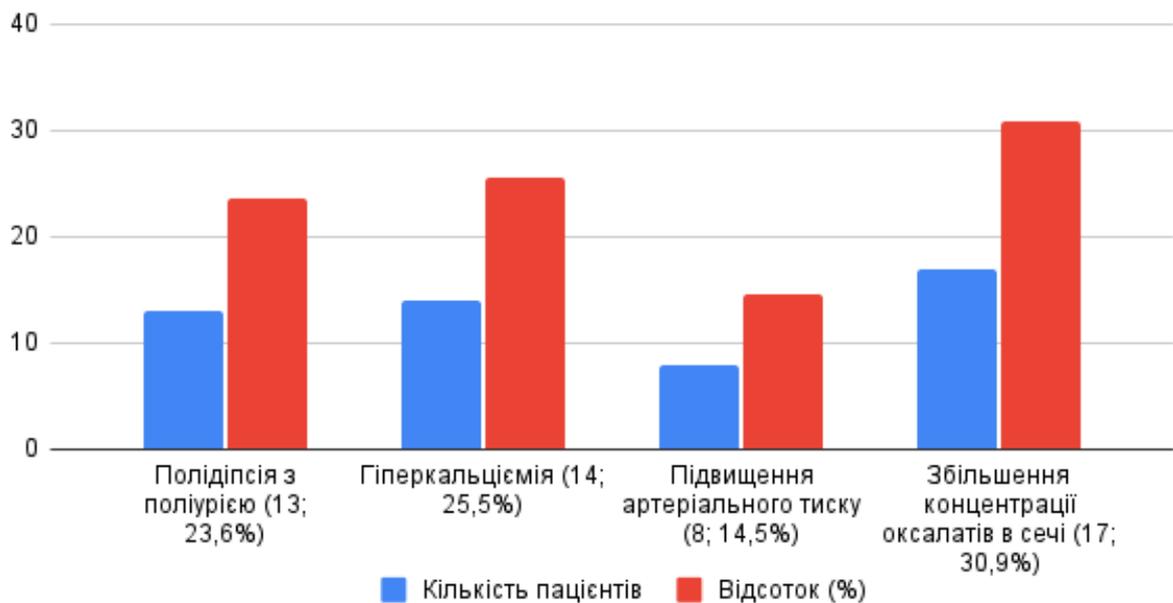


Рис. 3.5 Значущі побічні реакції

При дослідженні клінічних наслідків після приймання холекальциферолу без належного лабораторного моніторингу було встановлено, що при споживанні високих доз цього лікарського засобу значущими побічними реакціями були:

- полідіпсія з поліурією (13; 23,6%),
- гіперкальціємія (14; 25,5%),
- підвищення артеріального тиску (8; 14,5%),
- збільшення концентрації оксалатів в сечі пацієнтів (17; 30,9%).

Ключовим фактором, що призвів до розвитку побічних реакцій, є відсутність належного лабораторного моніторингу. Регулярний контроль рівня вітаміну D та кальцію в крові дозволяє своєчасно виявити підвищення цих показників та скоригувати дозу препарату або припинити його прийом. Описані побічні реакції, такі як гіперкальціємія та збільшення концентрації оксалатів в сечі, можуть мати серйозні наслідки для здоров'я, особливо при тривалому впливі.

3.2. Аналіз опитування серед лікарів та фармацевтів

Для дослідження поглядів та практичних аспектів призначення та відпуску холекальциферолу серед медичних працівників було проведено онлайн-опитування. Цільовою аудиторією були лікарі різних спеціальностей, відібрані за критеріями значного клінічного досвіду та активної практики призначення препаратів пацієнтам дитячого та дорослого віку. З метою забезпечення компетентності відповідей серед фармацевтів до участі було запрошено фахівців з досвідом роботи у сфері фармації не менше двох років.

У рамках дослідження було розроблено комплекс питань, спрямованих на оцінку ефективності впровадження принципів фармацевтичної опіки при застосуванні препаратів холекальциферолу. Дослідження охоплювало такі аспекти, як консультування пацієнтів щодо правил прийому, моніторинг побічних реакцій, своєчасне виявлення та корекція небажаних побічних ефектів.

Було опитано медичних та фармацевтичних працівників щодо обізнаності про можливі побічні реакції препаратів вітаміну D. Дані зазначені у таблиці 3.6.

Категорія	Так (%)	Ні (%)	Загальна кількість
Лікарі	90 (27)	10 (3)	30

Фармацевти	60 (15)	40 (10)	25
Загалом	76	24	55

Табл. 3.6 Обізнаність про можливі побічні реакції холекальциферолу

Дані свідчать про те, що лікарі демонструють вищий рівень обізнаності, ніж фармацевти. Це можна пов'язати із різною частотою зустрічі з проблемою в клінічній практиці. Лікарі, ймовірно, частіше стикаються з пацієнтами, які мають побічні реакції на вітамін D, або призначають препарати вітаміну D у різних дозах та комбінаціях, тоді як робота фармацевтів більш зосереджена на відпуску препаратів.

Також в рамках дослідження було проаналізовано практику консультування пацієнтів щодо раціонального застосування препаратів вітаміну D. Респондентам було запропоновано оцінити, чи надають вони рекомендації щодо режиму прийому, дозування та надання фармацевтичної опіки (для фармацевтів). Дані зазначені у таблиці 3.7.

Категорія	Завжди (%)	Часто (%)	Іноді (%)	Загальна кількість
Лікарі	70 (21)	30 (9)	0 (0)	30
Фармацевти	76 (19)	20 (5)	4 (1)	25
Загалом	72.7 (40)	25.5 (14)	1.8 (1)	55

Табл. 3.7 Надання рекомендацій щодо прийому та ФО

70% (21 з 30) лікарів стверджують, що консультують пацієнтів завжди, 30% (9 з 30) лікарів консультують часто, жоден лікар не відповів "Іноді";

76% (19 з 25) фармацевтів стверджують, що консультують пацієнтів завжди, 20% (5 з 25) фармацевтів консультують часто, 4% (1 з 25) фармацевтів консультує іноді.

Лікарі демонструють більш однорідну практику консультування (відсутність випадків "іноді") - це може свідчити про більш структурований підхід до надання інформації пацієнтам. Наявність випадків "іноді" серед

фармацевтів вказує на потенційні проблеми в організації роботи аптек, які потребують уваги.

Дослідження охоплювало питання, що стосувалося частоти попередження пацієнтів про побічні реакції прийому холекальциферолу. Дані зазначені у таблиці 3.8.

Категорія	Завжди (%)	Часто (%)	Іноді (%)	Загальна кількість
Лікарі	23 (7)	47 (14)	30 (9)	30
Фармацевти	20 (5)	32 (8)	48 (12)	25
Загалом	22	40	38	55

Табл. 3.8 Частота попередження пацієнтів про ПР прийому холекальциферолу

Майже половина опитаних фармацевтів (48%) попереджає пацієнтів лише "іноді", що може спонукати до несвоєчасного виявлення та нерозуміння симптомів побічних ефектів. Щодо опитаних лікарів статистика більш позитивна: 7 опитуваних завжди попереджують, та 14 «часто».

Дослідження також передбачало аналіз частоти інформування пацієнтів про необхідність контролю рівня вітаміну D в організмі під час або після проходження курсу лікування. Респондентам було запропоновано оцінити, як часто вони наголошують на важливості лабораторного моніторингу рівня 25(OH)D та інших показників, що відображають кальцієвий обмін. Дані зазначені у таблиці 3.9.

Категорія	Завжди (%)	Іноді (%)	Не наголошую взагалі (%)	Загальна кількість
Лікарі	37 (11)	30 (9)	33 (10)	30
Фармацевти	12 (3)	28 (7)	60 (15)	25
Загалом	26	29	46	55

Табл. 3.9. Частота наголошування на важливості лабораторного моніторингу

Як видно з опитування існує значна проблема з інформуванням пацієнтів про необхідність контролю рівня вітаміну D як серед лікарів (лише третина лікарів наголошує на важливості), так і, особливо, серед фармацевтів (60% опитуваних взагалі ігнорують цю потребу). Велика кількість респондентів з обох груп відповідає "іноді" або "не наголошую взагалі", що свідчить про недостатню увагу до цього важливого аспекту.

3.3. Аналіз клінічного випадку

Клінічний випадок № 1

Дитина В., 8 місяців. З першого місяця перебуває на штучному вигодовуванні. Починаючи з 1,5-місячного віку отримує профілактичну дозу вітаміну D3 (1000 МО), яку мати самостійно давала без точного дозування. У віці півроку у дитини з'явилися симптоми: пітливість і неспокій, після чого було призначено курс ультрафіолетового опромінення (№15). Протягом останнього часу мало місце зниження апетиту, часті зригування та субфебрильна температура (37,5°C). При обстеженні виявлено, що велике тім'ячко закрите, має місце блідість шкірних покривів, периорбітальний ціаноз. Проба Сулковича «+++», рівень кальцію в крові - 3,4 ммоль/л.

Детальний опис з аналізом симптомів: з анамнезу відомо що пацієнт – дитина, що знаходилась на штучному вигодовуванні. Зазвичай склад сумішей для штучного вигодовування збалансований за вітамінами та мінералами, що підвищує ризик передозування при додатковому прийомі вітамінів.

З 1,5 місяця мати самостійно давала 1000 МО вітаміну D3, дозуючи «на око». Це ключовий фактор, що вказує на можливу причину проблеми. Неконтрольоване дозування вітаміну D може призвести до його надлишку в організмі.

Призначення УФО (ультрафіолетового опромінення) вказує на спробу корекції можливого дефіциту, але без контролю рівня вітаміну D в крові, це могло погіршити ситуацію при вже існуючому надлишку.

В останні два тижні спостерігається різке зниження апетиту, зригування та субфебрилітет (37,5°C). Ці симптоми можуть бути проявами гіперкальціємії (підвищеного рівня кальцію в крові), що часто супроводжує гіпервітаміноз D.

Раннє закриття тім'ячка може бути пов'язане з гіпервітамінозом D та надмірним відкладенням кальцію (у нормі велике закривається до 12-18 місяців).

Проба Сулковича «+++» - це якісний тест для визначення рівня кальцію в сечі. Три плюси вказують на значну гіперкальціурію (підвищене виведення кальцію з сечею), що є характерною ознакою гіпервітамінозу D. Кальцій крові 3,3 ммоль/л: Це значення вище норми (норма для дітей приблизно 2,2-2,7 ммоль/л) і підтверджує наявність гіперкальціємії.

Висновок: у дитини діагностовано гіпервітаміноз D. Також тривалий (7 місяців) та неконтрольований прийом холекальциферолу став першопричиною гіперкальціємії. Додатковими факторами, які сприяли розвитку та поглибленню цього стану, були штучне вигодовування та призначення ультрафіолетового опромінення (УФО). **Рекомендації:** потрібно негайно відмінити препарат та призначити лабораторну діагностику 25(OH)D, кальцію та фосфору в крові, рівні паратгормону, а також УЗД нирок.

Клінічний випадок №2

Дитина Б., 9 місяців, була доставлений у лікарню зі скаргами від матері: на повторну блювоту, зниження апетиту, закрепи, адинамію та втрату маси. Як з'ясувалося, ці симптоми виникли під час лікування рахіту II ступеня вітаміном D3 в масляному розчині. Через помилку матері дитина отримувала високу дозу вітаміну D3 щодня (1 чайну ложку лікарського засобу), у поєднанні з риба'чим жиром по 1 чайній ложці двічі на день, протягом

одного місяця. При лабораторному дослідженні сечі виявлено різко позитивну реакцію за Сулковичем.

Детальний опис з аналізом симптомів: з анамнезу ми розуміємо, що була зроблена помилка в прийому та дозуванні холекальциферолу та риб'ячого жиру. Мати помилково давала дитині 1 чайну ложку препарату вітаміну Д3 на день, що є значним передозуванням. Додатково дитина отримувала риб'ячий жир по 1 чайній ложці двічі на день протягом 1 місяця. Риб'ячий жир – природне джерело вітаміну D, що посилило ефект передозування.

Реакція Сулковича є якісним тестом для визначення рівня кальцію в сечі. Різко позитивна реакція свідчить про значну гіперкальціурію (підвищений рівень кальцію в сечі), що є характерним для передозування вітаміну D.

Висновок: з огляду на клінічну картину та анамнез, діагнозом є гострий гіпервітаміноз D, що призвели до гіперкальціємії та, як наслідок, до описаних симптомів (блювоти, зниження апетиту, закріпів, адинамії). Надлишок був спричинений одночасним вживанням препаратів багатих на вітамін D.

Рекомендації: потрібно негайно відмінити препарати та призначити лабораторну діагностику 25(OH)D, кальцію та фосфору в крові, рівні паратгормону, а також УЗД нирок.

ВИСНОВКИ

1. В рамках проведеного дослідження, у численній кількості респондентів був зафіксований розвиток небажаних явищ, асоційованих, ймовірно, з лабораторно неконтрольованим вживанням вітаміну D, а саме: полідіпсія з поліурією (23,6%), гіперкальціємія (25,5%), підвищення артеріального тиску (14,5%), збільшення концентрації оксалатів в сечі пацієнтів (30,9%), наявність холелітіазу (9,1%), ймовірно внаслідок підвищення біліарного та ренального кліренсу сироваткового кальцію.
2. Щомісячний лабораторний контроль за рівнем 25(OH)D та кальцію в сироватці крові є необхідною умовою безпечного та ефективного застосування холекальциферолу як у дорослих, так і, особливо, у дітей. Це дозволяє своєчасно виявити та скоригувати можливі порушення обміну кальцію та вітаміну D, запобігти розвитку ускладнень та забезпечити оптимальний стан здоров'я.
3. Освітні програми повинні охоплювати не тільки питання дозування та показань до застосування, але й детальний опис можливих побічних ефектів, методи їх профілактики та корекції. Необхідно розробити оптимальні заходи для покращення якості консультування пацієнтів лікарями та належної фармацевтичної опіки хворих.

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Arora I, White S, Mathews R. Global Dietary and Herbal Supplement Use during COVID-19-A Scoping Review. *Nutrients*.
2. Khalifa AM, Alshammari ZD, Altamimi AA, Alshammari A. The Extent of the Use of Multivitamins and Multimineral Supplements Without Clinically Measurable Benefits Among Adults in Ha'il, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Cureus*.
3. Mochulska OM, Boyarchuk OR, Kinash MI, Shulhai OM, Dobrovolska LI. (2022). Vitamin status as an assessment of vitamins A, E, D providing in children with allergic dermatosis. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6(126): 55-61. doi 10.15574/SP.2022.126.55.
4. Khalifa AM, Alshammari ZD, Altamimi AA, Alshammari A. The Extent of the Use of Multivitamins and Multimineral Supplements Without Clinically Measurable Benefits Among Adults in Ha'il, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Cureus*.
5. Manolis AA, Manolis T, Melita H, Manolis AS. Role of Vitamins in Cardiovascular Health: Know Your Facts - Part 1. *Curr Vasc Pharmacol*. 2023;21(6):378-398. doi: 10.2174/1570161121666230912155548. PMID: 37702241.
6. Zhang B, Liao Y, Yu H, Wang G, Liu Z, Zheng Y. [Biosynthesis of water-soluble vitamins]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*. 2024 Aug 25;40(8):2528-2551. Chinese. doi: 10.13345/j.cjb.240166. PMID: 39174469.
7. Stevens SL. Fat-Soluble Vitamins. *Nurs Clin North Am*. 2021 Mar;56(1):33-45. doi: 10.1016/j.cnur.2020.10.003. PMID: 33549284.
8. Estes-Doetsch H, Roberts K, Newkirk M, Parker A. Fat-soluble vitamin deficiency and exocrine pancreatic insufficiency among adults with chronic pancreatitis: Is routine monitoring necessary for all patients? *Nutr Clin Pract*. 2024 Feb;39(1):129-140. doi: 10.1002/ncp.11082. Epub 2023 Oct 15. PMID: 37840401.

9. Caritá AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine*. 2020 Feb;24:102117. doi: 10.1016/j.nano.2019.102117. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31676375.
10. Chlopicka J, Pasko P. (2020). Supplements (Vitamins, Minerals, and Micronutrients). *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*. Academic Press: 313–325.
11. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, Mercolini L, Remião F, Nováková L, Mladěnka P, On Behalf Of The Oeonom. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. 2021 Feb 13;13(2):615. doi: 10.3390/nu13020615. PMID: 33668681; PMCID: PMC7918462.
12. Carr AC, Lykkesfeldt J. Vitamin C: From Bench to Bedside. *Nutrients*. 2021 Mar 27;13(4):1102. doi: 10.3390/nu13041102. PMID: 33801745; PMCID: PMC8066298.
13. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 30;21(1):263. doi: 10.3390/ijms21010263. PMID: 31906008; PMCID: PMC6981831.
14. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B1) in humans. *Biosci Rep*. 2023 Oct 31;43(10):BSR20230374. doi: 10.1042/BSR20230374. PMID: 37389565; PMCID: PMC10568373.
15. Ysphaneendramallimoggala, Biswas M, Anburaj SE, Iqbal F, A S, Suryakanth VB, Lewis LES. Thiamine: An indispensable regulator of paediatric neuro-cardiovascular health and diseases. *Eur J Pediatr*. 2024 Nov;183(11):4597-4610. doi: 10.1007/s00431-024-05756-4. Epub 2024 Sep 13. PMID: 39271555; PMCID: PMC11473601.
16. Bager P, Bossen L, Gantzel R, Grønbæk H. High-dose oral thiamine versus placebo for chronic fatigue in patients with primary biliary cholangitis: A

- crossover randomized clinical trial. *PLoS One*. 2024 Mar 29;19(3):e0301354. doi: 10.1371/journal.pone.0301354. PMID: 38551983; PMCID: PMC10980237.
17. Wiley KD, Gupta M. Vitamin B1 (Thiamine) Deficiency. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30725889.
 18. Olfat N, Ashoori M, Saedisomeolia A. Riboflavin is an antioxidant: a review update. *Br J Nutr*. 2022 Nov 28;128(10):1887-1895. doi: 10.1017/S0007114521005031. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35115064.
 19. Mosegaard S, Dipace G, Bross P, Carlsen J, Gregersen N, Olsen RKJ. Riboflavin Deficiency-Implications for General Human Health and Inborn Errors of Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020 May 28;21(11):3847. doi: 10.3390/ijms21113847. PMID: 32481712; PMCID: PMC7312377.
 20. Freese R, Lysne V. Niacin - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res*. 2023 Dec 12;67. doi: 10.29219/fnr.v67.10299. PMID: 38187785; PMCID: PMC10770643.
 21. Pirinen E, Auranen M, Khan NA, Brillhante V, Urho N, Pessia A, Hakkarainen A, Kuula J, Heinonen U, Schmidt MS, Haimilahti K, Piirilä P, Lundbom N, Taskinen MR, Brenner C, Velagapudi V, Pietiläinen KH, Suomalainen A. Niacin Cures Systemic NAD⁺ Deficiency and Improves Muscle Performance in Adult-Onset Mitochondrial Myopathy. *Cell Metab*. 2020 Jun 2;31(6):1078-1090.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.008. Epub 2020 May 7. Erratum in: *Cell Metab*. 2020 Jul 7;32(1):144. doi: 10.1016/j.cmet.2020.05.020. PMID: 32386566.
 22. Stach K, Stach W, Augoff K. Vitamin B6 in Health and Disease. *Nutrients*. 2021 Sep 17;13(9):3229. doi: 10.3390/nu13093229. PMID: 34579110; PMCID: PMC8467949.
 23. Muhamad R, Akrivaki A, Papagiannopoulou G, Zavridis P, Zis P. The Role of Vitamin B6 in Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023

- Jun 21;15(13):2823. doi: 10.3390/nu15132823. PMID: 37447150; PMCID: PMC10343656.
24. Cracknell RO, Tavassoli T, Field DT. High-dose Vitamin-B6 reduces sensory over-responsivity. *J Psychopharmacol.* 2024 Dec;38(12):1147-1156. doi: 10.1177/02698811241271972. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39180365; PMCID: PMC11528956.
25. Kancherla V. Neural tube defects: a review of global prevalence, causes, and primary prevention. *Childs Nerv Syst.* 2023 Jul;39(7):1703-1710. doi: 10.1007/s00381-023-05910-7. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36882610.
26. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med.* 2020 Mar;87(3):153-164. doi: 10.3949/ccjm.87a.19072. PMID: 32127439.
27. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Oct;253:312-319. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32868164.
28. Mbarek L, Sakka S, Elleuch A, Mohsen A, Daoud S, Moalla K, Bouattour N, Dammak M, Ayadi F, Mhiri C. Relationship between homocysteine, vitamin B9, vitamin B12 levels methylenetetrahydrofolate reductase (C677T, A1298C) polymorphisms, and cryptogenic stroke in Tunisian adults' patients: a case-control study. *Pan Afr Med J.* 2024 Jul 17;48:111. doi: 10.11604/pamj.2024.48.111.41629. PMID: 39545031; PMCID: PMC11561745.
29. Poulidou V, Liampas I, Arnaoutoglou M, Dardiotis E, Siokas V. The Imbalance of Homocysteine, Vitamin B12 and Folic Acid in Parkinson Plus Syndromes: A Review beyond Parkinson Disease. *Biomolecules.* 2024 Sep 26;14(10):1213. doi: 10.3390/biom14101213. PMID: 39456145; PMCID: PMC11506381.
30. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Alpers DH. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitam Horm.* 2022;119:241-274. doi: 10.1016/bs.vh.2022.01.016. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35337622.

31. Hasbaoui BE, Mebrouk N, Saghir S, Yajouri AE, Abilkassem R, Agadr A. Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2021 Mar 4;38:237. doi: 10.11604/pamj.2021.38.237.20967. PMID: 34046142; PMCID: PMC8140678.
32. Zamil DH, Perez-Sanchez A, Katta R. Acne related to dietary supplements. *Dermatol Online J*. 2020 Aug 15;26(8):13030/qt9rp7t2p2. PMID: 32941710.
33. Liu K, Yang Z, Lu X, Zheng B, Wu S, Kang J, Sun S, Zhao J. The origin of vitamin B12 levels and risk of all-cause, cardiovascular and cancer specific mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2024 Feb;117:105230. doi: 10.1016/j.archger.2023.105230. Epub 2023 Oct 11. PMID: 38252787.
34. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients*. 2021 May 18;13(5):1703. doi: 10.3390/nu13051703. PMID: 34069881; PMCID: PMC8157347.
35. Zhou Y, Wang H, Zhou J, Qiu S, Cai T, Li H, Shen Z, Hu Y, Ding B, Luo M, Huang R, Yan R, Xu W, He C, Zhang Y, Li F, Sun Z, Ma J. Vitamin A and Its Multi-Effects on Pancreas: Recent Advances and Prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 18;12:620941. doi: 10.3389/fendo.2021.620941. PMID: 33679618; PMCID: PMC7930481.
36. Cook MK, Perche PO, Feldman SR. The use of oral vitamin A in acne management: a review. *Dermatol Online J*. 2022 Oct 15;28(5). doi: 10.5070/D328559239. PMID: 36809126.
37. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012—. Vitamins. 2021 Jun 10. PMID: 31644195.
38. Eggersdorfer M, Schmidt K, Péter S, Richards J, Winklhofer-Roob B, Hahn A, Obermüller-Jevic U. Vitamin E: Not only a single stereoisomer. *Free Radic Biol Med*. 2024 Mar;215:106-111. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.02.013. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38401827.

39. Jiang Q. Metabolism of natural forms of vitamin E and biological actions of vitamin E metabolites. *Free Radic Biol Med*. 2022 Feb 1;179:375-387. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.012. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34785321; PMCID: PMC9018116.
40. Teo CWL, Tay SHY, Tey HL, Ung YW, Yap WN. Vitamin E in Atopic Dermatitis: From Preclinical to Clinical Studies. *Dermatology*. 2021;237(4):553-564. doi: 10.1159/000510653. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33070130.
41. Lee ARYB, Tariq A, Lau G, Tok NWK, Tam WWS, Ho CSH. Vitamin E, Alpha-Tocopherol, and Its Effects on Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Feb 3;14(3):656. doi: 10.3390/nu14030656. PMID: 35277015; PMCID: PMC8840247.
42. Md Amin NA, Sheikh Abdul Kadir SH, Arshad AH, Abdul Aziz N, Abdul Nasir NA, Ab Latip N. Are Vitamin E Supplementation Beneficial for Female Gynaecology Health and Diseases? *Molecules*. 2022 Mar 15;27(6):1896. doi: 10.3390/molecules27061896. PMID: 35335260; PMCID: PMC8955126.
43. Said E, Mousa S, Fawzi M, Sabry NA, Farid S. Combined effect of high-dose vitamin A, vitamin E supplementation, and zinc on adult patients with diabetes: A randomized trial. *J Adv Res*. 2020 Jun 21;28:27-33. doi: 10.1016/j.jare.2020.06.013. PMID: 33364042; PMCID: PMC7753230.
44. Musazadeh V, Tandorost A, Zarezadeh M, Jafarzadeh J, Ghavami Z, Jamilian P, Ostadrahimi A. Can omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation affect obesity indices? *Int J Vitam Nutr Res*. 2023 Oct;93(5):471-480. doi: 10.1024/0300-9831/a000757. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35796416.
45. Mladěnka P, Macáková K, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Mrštná K, Carazo A, Protti M, Remião F, Nováková L; OEMONOM researchers and collaborators. Vitamin K - sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr Rev*. 2022 Mar 10;80(4):677-698. doi: 10.1093/nutrit/nuab061. PMID: 34472618; PMCID: PMC8907489.

46. Wang H, Ma Y. The Potential of Vitamin K as a Regulatory Factor of Bone Metabolism-A Review. *Nutrients*. 2023 Nov 28;15(23):4935. doi: 10.3390/nu15234935. PMID: 38068793; PMCID: PMC10708186.
47. Jullien S. Vitamin K prophylaxis in newborns. *BMC Pediatr*. 2021 Sep 8;21(Suppl 1):350. doi: 10.1186/s12887-021-02701-4. PMID: 34496783; PMCID: PMC8424792.
48. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. *Nutrients*. 2020 Jan 3;12(1):138. doi: 10.3390/nu12010138. PMID: 31947821; PMCID: PMC7019739.
49. Pellegrini M, Senni C, Bernabei F, Cicero AFG, Vagge A, Maestri A, Scordia V, Giannaccare G. The Role of Nutrition and Nutritional Supplements in Ocular Surface Diseases. *Nutrients*. 2020 Mar 30;12(4):952. doi: 10.3390/nu12040952. PMID: 32235501; PMCID: PMC7230622.
50. Свінцицький, А. С., & Гаєвські, П. (Ред.). (2018/2019). *Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини*. Empendium.
51. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov;74(11):1493-1497. doi: 10.1038/s41430-020-0697-1. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32704098.
52. Asif A, Farooq N. Vitamin D Toxicity. 2023 May 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32491799.
53. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, Zherdova N, Rasa I, Payer J, Pilz S. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022 Apr 2;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483. PMID: 35406098; PMCID: PMC9002638.
54. Gupta P, Dabas A, Seth A, Bhatia VL, Khadgawat R, Kumar P, Balasubramanian S, Khadilkar V, Mallikarjuna HB, Godbole T, Krishnamurthy S, Goyal JP, Bhakhri BK, Ahmad A, Angadi K, Basavaraj GV, Parekh BJ, Kurpad A, Marwaha RK, Shah D, Munns C, Sachdev HPS. Indian Academy of

- Pediatrics Revised (2021) Guidelines on Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency and Rickets. *Indian Pediatr.* 2022 Feb 15;59(2):142-158. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34969941.
55. Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *F1000Res.* 2020 Sep 1;9:F1000 Faculty Rev-1077. doi: 10.12688/f1000research.22636.1. PMID: 32913635; PMCID: PMC7463297.
56. Anis KH, Pober D, Rosas SE. Vitamin D Analogues and Coronary Calcification in CKD Stages 3 and 4: A Randomized Controlled Trial of Calcitriol Versus Paricalcitol. *Kidney Med.* 2020 Jun 17;2(4):450-458. doi: 10.1016/j.xkme.2020.05.009. PMID: 32775985; PMCID: PMC7406841.
57. Bargagli M, Ferraro PM, Vittori M, Lombardi G, Gambaro G, Somani B. Calcium and Vitamin D Supplementation and Their Association with Kidney Stone Disease: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Dec 4;13(12):4363. doi: 10.3390/nu13124363. PMID: 34959915; PMCID: PMC8707627.
58. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Pilz S. Long-term supplementation with 3200 to 4000 IU of vitamin D daily and adverse events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr.* 2023 Jun;62(4):1833-1844. doi: 10.1007/s00394-023-03124-w. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36853379; PMCID: PMC10195747.