

Medycyna po Dyplomie

SIERPIEŃ 2017
WYDANIE
SPECJALNE

PISMO ZALECANE LEKARZOM SPECJALIZUJĄCYM SIĘ W CHOROBYCH WEWNĘTRZNYCH

STANOWISKO ZESPOŁU EKSPERTÓW W SPRAWIE
STOSOWANIA WYSOKICH DAWEK WITAMINY D
W ZAPOBIEGANIU I LECZENIU JEJ NIEDOBORU



Grant naukowy firmy:



© Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Wydawca i redakcja nie ponoszą odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń. Publikacja ta jest przeznaczona tylko dla osób uprawnionych do wystawiania recept oraz osób prowadzących obrót produktami leczniczymi w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Nr 126, poz.1381, z późn. zmianami i rozporządzeniami).

Wydawca: Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

01-797 Warszawa, ul. Powązkowska 44c, tel. (22) 444 24 00, faks (22) 832 10 77

Druk: Taurus sp. z o.o.; tel. (22) 783 66 82, (22) 783 60 00, www.drukarniataurus.pl

Rycina na okładce: JenkoAtaman – Fotolia.com

Jakiegolwiek kopiowanie w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia Medical Tribune Polska Sp. z o.o. jest całkowicie zabronione.

Opinie wyrażone w przedstawionych artykułach są opiniami ich autorów i nie mogą być przypisywane wydawcy, redaktorom ani członkom Komitetu Redakcyjnego „Medycyny po Dyplomie”.

Każdy lekarz powinien kierować się własnym doświadczeniem klinicznym przy podejmowaniu decyzji o przewadze korzyści z leczenia nad ryzykiem toksyczności. Lekarze proszeni są o zapoznanie się z pełną informacją o preparatach wymienionych w artykułach, zamieszczoną na opakowaniach leków lub w materiałach promocyjnych producentów.



dr n. med. Waldemar Misiorowski¹
mgr dietetyki Joanna Misiorowska¹
prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski²
prof. dr hab. n. med. Piotr Glusko³
prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz⁴
prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński¹

¹ Klinika Endokrynologii CMKP

² II Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP

³ Klinika Reumatologii Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

⁴ Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM

Stanowisko zespołu ekspertów w sprawie stosowania wysokich dawek witaminy D w zapobieganiu i leczeniu jej niedoboru

Liczne rekomendacje i wytyczne wskazują na konieczność suplementacji witaminy D. Z badań epidemiologicznych wynika jednak, że jej deficyt jest nadal powszechny we wszystkich grupach wiekowych. Tymczasem wyrównanie niedoboru witaminy D w populacji wiązałoby się prawdopodobnie ze znacznym obniżeniem kosztów leczenia wielu chorób przewlekłych.

WPROWADZENIE

W ostatnich 10 latach na świecie ukazało się ponad 30 000 publikacji, w których opisano wiele różnych korzyści zdrowotnych wynikających z prawidłowego zaopatrzenia w witaminę D. Liczne badania sugerują, że uzyskanie i utrzymanie jej prawidłowego stężenia nie tylko zapobiega krzywicy i osteomalacji oraz zmniejsza liczbę osteoporotycznych złamań kości, ale także ogranicza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, nowotworów, cukrzycy, zakażeń czy chorób z autoagresji, a nawet depresji. Jednocześnie w skali globalnej spożycie witaminy D w ostatnim dziesięcioleciu istotnie wzrosło. Wywołuje to obawy o zwiększenie ryzyka działań niepożądanych, takich jak wapnica nerek, kamica nerkowa, i innych potencjalnych toksycznych

skutków nadmiaru witaminy D, zwłaszcza wobec negatywnych doświadczeń zdobytych w historycznych modach na powszechne stosowanie innych witamin (C lub A) czy mikroelementów. Wysokie koszty suplementacji witaminy D i oznaczeń jej stężenia w surowicy rodzą ponadto spekulacje i podejrzenia o sztuczne wywoływanie popytu na witaminę D przez środowiska medyczne i farmaceutyczne. Wywołuje to potencjalny konflikt między nimi a propagatorami rzeczywistej ochrony zdrowia.

Niezależnie od wspomnianej krytyki od ponad dekady witamina D utrzymuje silną pozycję wśród składników odżywczych najważniejszych dla ogólnego stanu organizmu. W tym czasie niezwykle postęp wiedzy na temat jej metabolizmu spowodował istotną zmianę jej postrzegania – od fizjologicznego

jako witaminy przeciwkrzywiczej do koncepcji roli plejotropowej. Wobec coraz większej liczby dowodów potwierdzających wielokierunkowe działanie witaminy D konieczna jest ciągła aktualizacja zaleceń, tak aby zapewnić optymalne w nią zaopatrzenie.

Nowością w zapobieganiu i leczeniu jej niedoboru jest możliwość stosowania wyższych jednorazowych dawek, odpowiadających tygodniowemu, a nawet miesięcznemu zapotrzebowaniu. Udokumentowano równoważność odpowiednich dawek skumulowanych stosowanych raz na tydzień, raz lub dwa razy w miesiącu. Wynika to z kilkutygodniowego czasu półtrwania 25OHD w surowicy i jeszcze dłuższego okresu retencji 25OHD w tkance tłuszczowej i mięśniowej. Doświadczenia wyniesione zwłaszcza z leczenia osteoporozy bisfosfonianami wskazują na znacznie lepsze stosowanie się do zaleceń lekarza w długotrwałym leczeniu (adherence-to-therapy), związane z rzadszym zażywaniem leków (raz w tygodniu lub raz w miesiącu) w porównaniu z koniecznością przyjmowania ich codziennie.

DZIAŁANIE WITAMINY D

Witamina D jest rozpuszczalna w tłuszczach. Termin „witamina D” odnosi się zarówno do ergokalcyferolu (witaminy D₂, roślinnej), jak i cholekalcyferolu (witaminy D₃, zwierzęcej), które powstają odpowiednio z ergosterolu i 7-dehydrocholesterolu (7-DHC). W istocie nie jest ona witaminą, a prohormonem, a określenie „witamina D” stanowi tradycyjnemu używane uproszczenie.

Witamina D jest unikalna wśród hormonów, ponieważ powstaje w dwuetapowej reakcji: w wyniku działania światła ultrafioletowego (UVB) i izomeryzacji cieplnej. Na skutek syntezy skórnej w ciągu doby może wytworzyć się do 15 000-20 000 j.m.

Witamina D₂ występuje naturalnie w wystawionych na działanie słońca grzybach, a przemyślowo otrzymuje się ją z napromieniowanego UV ergosterolu drożdżowego. Z kolei głównym źródłem pokarmowym witaminy D₃ są dziko żyjące tłuste ryby morskie: łosoś, makrela czy śledź. Tran nie może jednak stanowić podstawy suplementacji witaminy D ze względu na zbyt dużą zawartość witaminy A. Dostępna w handlu witamina D₃ jest syntetyzowana z prekursora cholesterolu (7-dehydrocholesterolu), otrzymywanego z lanoliny. Witamina D z pożywienia oraz suplementów jest wchłaniana w jelicie cienkim. Zarówno endogenna witamina D, jak i ta pochodząca ze źródeł pokarmowych ulegają następnie transformacji w dwóch etapach do formy aktywnej: 25-hydroksylacji wątrobowej do 25-hydroksywitami-

ny D (25OHD), a następnie 1 α -hydroksylacji w nerkach do 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25(OH)₂D, kalcytriol). 25-hydroksylacja wątrobowa nie podlega ścisłej regulacji, a jej aktywność prawdopodobnie zależy głównie od ilości 25OHD – podstawowej krążącej formy witaminy D (nieaktywnej). Synteza aktywnej biologicznie 1,25(OH)₂D jest ściśle kontrolowana: stymulowana przez parathormon, a hamowana przez wapń, fosforany i czynnik wzrostowy fibroblastów 23 (FGF23 – fibroblast growth factor 23) oraz przez samo stężenie 1,25(OH)₂D. Konwersja witaminy D do kalcytriolu jest znacznie bardziej aktywna w stanach niedoboru/hipowitaminozy D. Działanie biologiczne kalcytriolu, który stymuluje aktywny, przezjelitowy transport wapnia w jelicie cienkim, mediowane jest przez wewnątrzkomórkowy, wysoko swoisty receptor (VDR – vitamin D receptor). Jedynie 10-15% wapnia dostarczonego dojelitowo wchłania się biernie, natomiast prawidłowe zaopatrzenie w witaminę D zwiększa wchłanianie wapnia nawet do 50%.

Niedobór witaminy D, a w konsekwencji niedostateczna mineralizacja nowo tworzonej kości (i chrząstki nasad wzrostowych u dzieci) skutkuje charakterystycznym morfologicznym, klinicznym i histologicznym obrazem krzywicy u dzieci i osteomalacji u dorosłych.

Obecnie uważa się, że większość komórek i tkanek organizmu ludzkiego ma receptor witaminy D. Wiele z nich (m.in. keratynocyty, makrofagi, komórki doczesnej) wykazuje również aktywność 1 α -hydroksylacji (CYP27B1), czyli zdolność do lokalnej, pozanerkowej syntezy 1,25(OH)₂D. Lokalne (auto- i parakryne) wytwarzanie 1,25(OH)₂D i jej wiązanie z VDR odpowiada za aktywację ponad 200 genów związanych z funkcjonowaniem wielu szlaków metabolicznych. Przekłada się to na liczne pozakostne korzyści zdrowotne wynikające bezpośrednio lub pośrednio z optymalnego zaopatrzenia w witaminę D. W efekcie kalcytriol moduluje m.in. wzrost i różnicowanie komórek, hamuje angiogenezę i wydzielanie reniny, nasila produkcję katelicydyny i β -defensyny, moduluje aktywność limfocytów i produkcję cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-5) oraz usprawnia produkcję/sekrecję insuliny.

Pierwszym etapem degradacji 25OHD i 1,25(OH)₂D jest 24-hydroksylacja do odpowiednio 24,25(OH)₂D i 1,24,25(OH)₃D zachodząca w licznych tkankach. Aktywność odpowiedzialnego enzymu, 24-hydroksylazy, jest indukowana przez 1,25(OH)₂D, co stanowi ważny mechanizm zapobiegania zastruciu witaminą D.

1. NIEDOBÓR WITAMINY D – ROZPOZNAWANIE

Liczne rekomendacje i wytyczne (USA-Endocrine Society 2011, Niemcy, Austria, Szwajcaria, Węgry 2012, Polska 2013) wskazują na konieczność suplementacji witaminy D. Z badań epidemiologicznych wynika jednak, że jej deficyt jest nadal powszechny we wszystkich grupach wiekowych. Stanowi to globalny problem zdrowia publicznego. Najczęstsza przyczyna niedoboru witaminy D to brak ekspozycji na światło słoneczne wynikający ze stylu życia (stałe przebywanie w pomieszczeniach zamkniętych), potęgowany sztucznie wygenerowanym lękiem przed promieniowaniem słonecznym i masowym stosowaniem kremów i innych kosmetyków z filtrami UV (już filtr UV 8 ogranicza zdolność skóry do syntezy witaminy D o 97,7%). Istnieje jednak wiele innych przyczyn powodujących lub nasilających hipowitaminozę D (tab. 1).

Najlepszym wskaźnikiem stanu zaopatrzenia w witaminę D jest stężenie 25OHD w surowicy. Składa się na nie zarówno wita-

mina produkowana w skórze, jak i uzyskiwana z żywności i preparatów farmaceutycznych. Stężenie 25OHD w surowicy nie odzwierciedla jednak ilości witaminy D przechowywanej w tkankach.

W przeciwieństwie do 25OHD stężenie 1,25(OH)₂D w surowicy nie stanowi dobrego wskaźnika stanu zaopatrzenia w witaminę D. Stężenie 1,25(OH)₂D w surowicy bardzo długo pozostaje prawidłowe. Paradoksalnie może być nawet podwyższone w stanach jej głębokiego niedoboru.

Hipowitaminoza D została historycznie określona przez Amerykański Instytut Medycyny jako stężenie 25OHD <20 ng/ml. Eksperti amerykańskiego Endocrine Society i zespół autorów „Wytycznych suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej – rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D” w oparciu o działanie biologiczne (hamowanie sekrecji parathormonu, wpływ na wchłanianie wapnia) określili niedobór witaminy D jako stężenie 25OHD w surowicy <30 ng/ml (tab. 2).

Tabela 1. Przyczyny niedoboru witaminy D

PRZYCZYNA	PRZYKŁAD
Niedostateczna synteza skórna	Styl życia Kosmetyki z filtrami UV Ciemna karnacja skóry Starzenie się skóry (wiek >65 r.ż.) Szerokość geograficzna zamieszkania Przeszczep skóry
Zmniejszona absorpcja	Mukowiscydoza Celiakia Choroba Whipple'a Choroba Crohna Operacje bariatryczne Leki zmniejszające wchłanianie cholesterolu
Sekwestracja w tkance tłuszczowej	Otyłość
Zwiększony katabolizm	Leki przeciwrgawkowe Glikokortykosteroidy Leki przeciwretrowirusowe i przeciwgrzybicze Niektóre leki immunosupresyjne
Zmniejszona synteza 25OHD	Niewydolność wątroby
Zwiększona utrata 25OHD w moczu	Zespół nerczycowy
Zmniejszona synteza 1,25(OH) ₂ D	Przewlekła niewydolność nerek
Zaburzenia dziedziczne	Mutacje genetyczne powodujące krzywicę lub oporność na witaminę D
Zaburzenia nabyte	Pierwotna nadczynność przytarczyc Nadczynność tarczycy Choroby ziarniniakowe (np. sarkoidoza, gruźlica) Niektóre chłoniaki
Niedostateczna suplementacja	Zbyt mała dawka suplementacyjna Niesystematyczna suplementacja

Tabela 2. Terminologia zaopatrzenia organizmu w witaminę D – na podstawie stężenia 25OHD w surowicy (1 ng = 2,5 nmol)

STAN ZAOPATRZENIA	STĘŻENIE 25OHD	OBJAWY KLINICZNE
Niedobór ciężki	0-10 ng/ml	Wtórna nadczynność przytarczyc, upośledzone wchłanianie wapnia, osteomalacja, miopatia
Niedobór średni	10-20 ng/ml	Podwyższone stężenie PTH, zmniejszone wchłanianie jelitowe wapnia, obniżona gęstość mineralna kości
Niedobór lekki	20-30 ng/ml	Niskie zasoby witaminy D w organizmie, nieznacznie podwyższone stężenie PTH
Poziom zalecany	30-50 ng/ml	Nie obserwuje się zaburzeń związanych z funkcją witaminy D w organizmie
Poziom toksyczny	>100 ng/ml	Zwiększone wchłanianie wapnia w jelitach, hiperkalcemia, hiperkalciuria

Zalecamy:

- Ocenę zaopatrzenia w witaminę D u osób zagrożonych niedoborem (tab. 3). Nie zalecamy skriningu populacyjnego jej niedoboru.
- Podstawą do oceny stanu zaopatrzenia w witaminę D jest określenie stężenia 25OHD w surowicy. Rekomendowane stężenie 25OHD w surowicy dla dzieci i osób dorosłych ustalono na 30-50 ng/ml, niedostateczne zaopatrzenie w witaminę D (niedobór lekki) to stężenie 25OHD w surowicy w zakresie 21-29 ng/ml, niedobór średni 10-20 ng/ml, zaś ciężki (hipowitaminoza D) jest definiowany jako stężenie <10 ng/ml.
- Nie zaleca się oznaczania stężenia kalcytriolu – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – w surowicy. Badanie to jest przydatne jedynie w szczególowej diagnostyce wrodzonych i nabytych zaburzeń metabolizmu witaminy D i fosforanów.

2. SUPLEMENTACJA WITAMINY D W POPULACJI OSÓB ZDROWYCH

Dawkowanie witaminy D w zapobieganiu jej niedoborowi w populacji polskiej określono dla poszczególnych grup wiekowych i grup szczególnego zagrożenia w „Wytycznych suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej – rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D”. Przedstawiono dawki zalecane w powszechnej prewencji (niewymagające monitorowania) oraz maksymalne, stosowane w leczeniu udokumentowanego niedoboru (tab. 4).

Zalecamy:

- U noworodków i niemowląt (0-12 m.ż.) suplementację witaminy D należy rozpocząć od pierwszych dni życia, niezależnie od sposobu żywienia, uwzględniając jednak jej zawartość w mleku modyfikowa-

Tabela 3. Wskazania do oznaczania stężenia 25OHD w surowicy

Choroby metaboliczne kości: krzywica, osteomalacja, osteoporoza, bóle stawowo-mięśniowe, złamania niskoenergetyczne
Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, niezależnie od etiologii
Nadczynność i niedoczynność przytarczyc, nadczynność i niedoczynność tarczycy
Przewlekła steroidoterapia (dawka prednizonu ≥ 5 mg/24 h, >3 miesiące)
Leczenie ketokonazolem
Leczenie lekami przeciwdrgawkowymi
Leczenie antyretrowirusowe
Zespoły upośledzonego trawienia i/lub wchłaniania, mukowiscydoza
Zespoły poresekcyjne, stan po operacji bariatrycznej
Długotrwała dieta eliminacyjna, zaburzenia odżywiania, żywienie pozajelitowe
Przewlekła choroba nerek (stadium 3-5), stan po przeszczepieniu nerki
Przewlekła niewydolność wątroby, cholestaza, zapalenie wątroby typu C
Choroby ziarniniakowe, w tym gruźlica
Choroby nowotworowe
Choroby układu krążenia, szczególnie nadciśnienie tętnicze
Choroby autoimmunizacyjne
Nawracające infekcje dróg oddechowych
Choroby alergiczne (m.in. astma, atopowe zapalenie skóry)
Ciąża

- nym. Rekomendowane dawki to 400 j.m./24 h do 6 miesiąca życia i 400-600 j.m./24 h między 6 a 12 miesiącem życia.
- U dzieci i młodzieży w wieku 1-18 lat zalecamy 600-1000 j.m./24 h lub 7000 j.m. raz na dwa tygodnie lub raz w tygodniu, zależnie od masy ciała, od września do maja lub przez cały rok, jeżeli nie jest zapewniona dostateczna synteza skórna w miesiącach letnich. Widzimy potrzebę

Tabela 4. Zalecane podstawowe i maksymalne dawkowanie witaminy D₃ (niewymagające monitorowania) u osób zdrowych i w grupach ryzyka w zapobieganiu jej niedoborowi

GRUPA WIEKOWA	PODSTAWOWA DAWKA ZALECANA	MAKSYMALNA DAWKA BEZPIECZNA
Noworodki i niemowlęta do 6 m.ż.	400 j.m./24 h	1000 j.m./24 h
Niemowlęta od 6 do 12 m.ż.	400-600 j.m./24 h	1000 j.m./24 h
Dzieci i młodzież (od 1 do 18 r.ż.)	600-1000 j.m./24 h lub 7000 j.m. raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie	Od 1 do 10 r.ż. 2000 j.m./24 h od 11 do 18 r.ż. 4000 j.m./24 h
Osoby dorosłe <65 r.ż.	800-2000 j.m./24 h lub 7000 j.m. raz-dwa razy w tygodniu lub 30 000 j.m. raz-dwa razy w miesiącu	4000 j.m./24 h
Seniorzy >65 r.ż.	800-2000 j.m./24 h lub 7000 j.m. raz-dwa razy w tygodniu lub 30 000 j.m. raz-dwa razy w miesiącu	4000 j.m./24 h
Kobiety ciężarne i karmiące	2000 j.m./24 h lub 7000 j.m. dwa razy w tygodniu	4000 j.m./24 h
Dzieci i dorośli z otyłością	2-3-krotnie większe niż rekomendowane w odpowiedniej grupie wiekowej	
Zagrożeni i chorzy na osteoporozę	1000-2000 j.m./24 h lub 7000 j.m. raz-dwa razy w tygodniu lub 30 000 j.m. raz-dwa razy w miesiącu	4000 j.m./24 h

wprowadzenia powszechnej suplementacji witaminy D, finansowanej ze źródeł publicznych, w przedszkolach i szkołach w okresie roku szkolnego.

- 2.3. U dorosłych >18 r.ż. zalecamy 800-2000 j.m./24 h lub 7000 j.m. raz lub dwa razy w tygodniu lub 30 000 j.m. raz lub dwa razy w miesiącu, zależnie od masy ciała, od września do maja lub przez cały rok, jeżeli nie jest zapewniona dostateczna synteza skórna w miesiącach letnich.
- 2.4. U seniorów >65 r.ż. zalecamy 800-2000 j.m./24 h lub 7000 j.m. raz lub dwa razy w tygodniu lub 30 000 j.m. raz lub dwa razy w miesiącu, zależnie od masy ciała, przez cały rok.

3. DAWKOWANIE WITAMINY D W GRUPACH SZCZEGÓLNEGO ZAGROŻENIA JEJ NIEDOBOREM

3.1. Kobiety ciężarne i karmiące

Podczas ciąży witamina D odgrywa kluczową rolę w homeostazie wapnia i regulacji metabolizmu kostnego – zarówno matki, jak

i płodu. Ciężka hipowitaminoza D u ciężarnej przekłada się na zaburzenia mineralizacji szkieletu dziecka w trakcie rozwoju płodowego. Skutkuje to objawową krzywicą od momentu urodzenia. Istnieją także dowody na związek między stężeniem 25OHD u ciężarnej a urodzeniową masą ciała i długością noworodka oraz jego wzrastaniem w pierwszym roku życia. Witamina D w okresie płodowym odgrywa kluczową rolę w rozwoju szkieletu, tworzeniu szkliwa zębów oraz ogólnym rozwoju płodu. Noworodki matek z jej niedoborem charakteryzują się mniejszą masą urodzeniową i długością ciała oraz wyższym ryzykiem opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego. Wskazuje się także na związek między zaopatrzeniem w witaminę D a ryzykiem powikłań ciąży, takich jak stan przedrzucawkowy, zakażenia czy cukrzyca ciężarnych, oraz zwiększonym ryzykiem zakończenia ciąży cięciem cesarskim. Celem suplementacji jest uzyskanie i utrzymanie przez cały okres ciąży rekomendowanego stężenia 25OHD w surowicy wynoszącego 30-50 ng/ml. We-

dług stanowiska Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie suplementacji witaminami i mikroelementami podczas ciąży rekomendowaną dawką witaminy D dla kobiet od momentu rozpoznania ciąży jest 2000 j.m./24 h. Może być ona zmodyfikowana w zależności od stężenia 25OHD oznaczonego w I trymestrze ciąży. Ocena stężenia 25OHD u matki bezpośrednio przed porodem może być wyznacznikiem zaopatrzenia noworodka w witaminę D.

Wydzielanie wapnia z mlekiem kobiecym szacowane jest na 280-400 mg/24 h; incydentalnie osiąga nawet do 1000 mg/24 h. Chociaż podstawowym mechanizmem zapewniającym karmiącej dostateczną dostępność wapnia jest czasowa demineralizacja szkieletu, to również w okresie laktacji prawidłowe zaopatrzenie w witaminę D odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy wapniowo-fosforanowej i kostnej. Jej niedobór zwiększa ryzyko osteoporozy związanej z laktacją i złamań niskourazowych w tym okresie.

Zalecamy:

- 3.1.1. U kobiet planujących macierzyństwo zalecamy wyrównanie niedoboru witaminy D przed ciążą zgodnie z rekomendacjami dla dorosłych.
- 3.1.2. Dawką rekomendowaną od momentu rozpoznania ciąży jest 2000 j.m./24 h (lub 7000 j.m. dwa razy w tygodniu) do zakończenia laktacji. U kobiet stosujących preparaty witaminy D bezpośrednio przed zajściem w ciążę należy odpowiednio zmodyfikować dawkowanie. Zalecane jest także (w miarę możliwości) okresowe określanie stężenia 25OHD w surowicy.
- 3.1.3. Maksymalną dopuszczalną dobową dawkę w leczeniu ciężkiej hipowitaminozy D u ciężarnych, kiedy celem terapii jest jak najszybsze uzyskanie prawidłowego zaopatrzenia w witaminę D, określono na 10 000 j.m./24 h; leczenie musi być monitorowane stężeniem 25OHD i wapnia w surowicy.

3.2. Osoby zagrożone osteoporozą i chorujące na nią

Zgodnie z „Zaleceniami postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie – Aktualizacja 2013” stosowanie preparatów wapnia i witaminy D stanowi podstawę profilaktyki osteoporozy, a uzupełnienie niedoboru do wartości prawidłowych stanowi warunek sine qua non optymalizacji farmakoterapii osteoporozy. W szczególności dotyczy to planowanego leczenia antyresorpcyjnego, gdzie

właściwe zaopatrzenie organizmu w witaminę D wielokrotnie zwiększa efektywność przeciwzłamaniową terapii. Obecnie nie ma dowodów na dodatkową korzyść z równoległego stosowania preparatów witaminy K.

Zalecamy:

- 3.2.1. Wapń i preparaty witaminy D stanowią podstawę profilaktyki i farmakoterapii osteoporozy. Rekomendowane dawki witaminy D to 1000-2000 j.m./24 h (alternatywnie 7000 j.m. raz lub dwa razy w tygodniu albo 30 000 j.m. raz lub dwa razy w miesiącu), wapnia zaś 800-1000 mg/24 h.
- 3.2.2. U osób >75 r.ż., gdy ryzyko złamań osteoporotycznych jest duże, należy stosować 2000-4000 j.m./24 h (alternatywnie 7000 j.m. dwa razy w tygodniu lub 30 000 j.m. co dwa tygodnie lub raz w tygodniu), ponieważ takie dawkowanie poprawia także siłę i sprawność mięśni, a w konsekwencji zmniejsza ryzyko upadków.
- 3.2.3. Ze względu na powszechność niedoboru witaminy D przed rozpoczęciem farmakoterapii osteoporozy zalecamy suplementację witaminy D w dawce 2000-4000 j.m./24 h (alternatywnie 7000 j.m. dwa razy w tygodniu lub 30 000 j.m. co dwa tygodnie lub raz w tygodniu), przez co najmniej 3 miesiące w celu osiągnięcia optymalnego zaopatrzenia, tzn. stężenia 25OHD w surowicy 30-50 ng/ml.

3.3. Dzieci i dorośli z otyłością

Globalna epidemia otyłości, zwłaszcza u dzieci, wydaje się stanowić jedną z najważniejszych przyczyn narastania powszechnego niedoboru witaminy D. Osoby otyłe, zarówno dzieci, jak i dorośli (BMI >30 kg/m²), są szczególnie narażone na jej niedobór, ponieważ ta rozpuszczalna w tłuszczu witamina gromadzi się w tkance tłuszczowej, przez co staje się biologicznie niedostępna. Ekspozycja na słońce lub jednorazowe podanie 50 000 j.m. powoduje przyrost stężenia 25OHD w surowicy o połowę mniejszy od przyrostu u osób z prawidłową masą ciała.

Zalecamy:

- 3.3.1. U osób otyłych (BMI >30 kg/m²) dawkowanie witaminy D powinno być 2-3-krotnie większe niż rekomendowane w odpowiedniej grupie wiekowej.

4. LECZENIE NIEDOBORU WITAMINY D

Leczenie należy podjąć po potwierdzeniu laboratoryjnym niedoboru witaminy D

(stężenie 25OHD w surowicy <20 ng/ml), zwłaszcza jeżeli towarzyszą mu objawy krzywicy/osteomalacji lub osłabienie siły mięśniowej czy sarkopenia. Dawka terapeutyczna (nie profilaktyczna!) powinna uwzględniać wiek i masę ciała, a przewidywany czas jej stosowania powinien być planowany na co najmniej 3 do 6 miesięcy (tab. 5). Ważne, aby przed rozpoczęciem terapii zidentyfikować współwystępujące zagrożenia zdrowia.

Zalecamy:

- 4.1. Pierwsze badanie kontrolne stężenia 25OHD powinno być wykonane po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Częstość kolejnych zależy od skuteczności terapii, jednak nie częściej niż co 6-8 tygodni.
- 4.2. Rekomendowane dawki terapeutyczne witaminy D (z uwzględnieniem masy ciała):
 - dla noworodków 1000 j.m./24 h
 - dla niemowląt 1000-3000 j.m./24 h
 - dla dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat 3000-4000 j.m./24 h (lub 30 000 j.m. raz w tygodniu)
 - dla dorosłych i osób w podeszłym wieku 4000-10 000 j.m./24 h lub 30 000-60 000 j.m. raz w tygodniu.
- 4.3. U pacjentów z zaburzeniami wchłaniania jelitowego, celiakią lub po operacjach bariatrycznych witamina D powinna być podawana w dużych dawkach doustnie (do 30 000 j.m. dziennie) lub poprzez stymulację skórnej syntezy witaminy D naświetlaniami UVB (dawka powodująca niewielki rumień 2-3 razy w tygodniu).
- 4.4. W przypadku chorych z ciężką niewydolnością wątroby lub przewlekłą chorobą nerek istnieją wskazania do stosowania aktywnych metabolitów witaminy D: kalcyfediolu (25OHD) w ciężkim uszkodzeniu wątroby oraz alfadiolu

(1 α OHD) lub kalcytriolu (1,25(OH)₂D) w schyłkowej niewydolności nerek. Leczenie alfadiolem lub kalcytriolem nie może być monitorowane oznaczeniem 25OHD w surowicy, a jedynie stężeniem wapnia w surowicy i moczu.

- 4.5. U pacjentów z chorobami ziarniniakowymi (np. sarkoidozą) i pierwotną nadczynnością przytarczyc oraz współistnieniem niedoboru witaminy D należy ten niedobór ostrożnie uzupełniać, zwracając szczególną uwagę na ryzyko narastania hiperkalcemii. U tych chorych nie należy dążyć do pełnego wyrównania stężenia 25OHD do wartości >30 ng/ml; rekomendowane jest utrzymanie stężenia w granicach 20-25 ng/ml.

INDYWIDUALIZACJA TERAPII

Dokumentowane coraz lepiej istnienie polimorfizmów wielu genów odpowiedzialnych za złożony metabolizm, działanie i eliminację witaminy D – m.in. genetycznych wariantów białka wiążącego witaminę D (VDBP), CYP2R1 kodującego 25-hydroksylazę, DHCR7 kodującego reduktazę 7-dehydrocholesterolową (kluczowy enzym regulujący stężenie prowitaminy D), CYP24A1 kodującego 24-hydroksylazę (enzym odpowiedzialny za degradację 25OHD i 1,25(OH)₂D), a także mutacji genu receptora witaminy D – istotnie wpływa na biodostępność cholekalcyferolu. Powoduje to, że nawet do 20% osób suplementujących witaminę D zgodnie z zaleceniami nie osiąga założonego stężenia 25OHD w surowicy. Wskazuje to na konieczność indywidualizacji leczenia na podstawie oceny stężenia 25OHD w surowicy po 3-6 miesiącach terapii.

RYZYKO PRZEDAWKOWANIA WITAMINY D

Witamina D to prawdopodobnie jedna z najmniej toksycznych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Z pewnością jest znacznie mniej toksyczna niż witamina A. Powszechnie przyjmuje się, że stężenie 25OHD w surowicy do 100 ng/ml jest w pełni bezpieczne dla większości dzieci i dorosłych. Wyjątek stanowią dzieci i dorośli z nadwrażliwością na witaminę D, w tym z idiopatyczną hiperkalcemią dziecięcą, zespołem Williamsa-Beurena, chorobami ziarniniakowymi i niektórymi chłoniakami. Według Endocrine Society toksyczność witaminy D jest niezwykle rzadka, a do ujawnienia jakichkolwiek objawów zatrucia dochodzi dopiero przy stężeniu 25OHD wynoszącym co najmniej 150 ng/ml.

Tabela 5. Leczenie niedoboru witaminy D

Noworodki	1000 j.m./24 h
Niemowlęta	1000-3000 j.m./24 h
Dzieci i młodzież (od 1 do 18 r.ż.)	3000-4000 j.m./24 h lub 30 000 j.m. raz w tygodniu
Osoby dorosłe i seniorzy	4000-10 000 j.m./24 h lub 30 000-60 000 j.m. raz w tygodniu

Mimo to potencjalna toksyczność pozostaje poważnym problemem położników, pediatrów, neonatologów, lekarzy ogólnych i agencji rządowych w dziedzinie zdrowia publicznego. Wzrastająca liczba preparatów medycznych i suplementów zawierających witaminę D, dostępnych bez recepty w aptekach, sklepach ze zdrową żywnością i internetowych, a także kampania medialna i wszechobecna reklama powodują, że w środowisku medycznym narastają obawy związane z bezpieczeństwem jej stosowania. Wydaje się jednak, że zamiast koncentrować się na toksyczności, społeczność medyczna i decydenci w zakresie zdrowia publicznego powinni przede wszystkim dbać o zwiększenie świadomości konsumentów. Należy rozpowszechniać informacje o tym, jakie dawki witaminy D są zalecane, tzn. wiązać się z poprawą zdrowia, a jakie nie tylko nie dostarczają żadnych dodatkowych korzyści, ale nawet mogą wywoływać ryzyko.

PODSUMOWANIE

Nie ma wątpliwości, że powszechny niedobór witaminy D to globalny problem zdrowia

publicznego. Efektem tej pandemii są niekorzystne skutki dla zdrowia i jakości życia dzieci i dorosłych. W szerszej skali ma to negatywny wpływ na systemy opieki zdrowotnej. Sugeruje się, że wyrównanie niedoboru w populacji wiązałoby się ze znacznym obniżeniem kosztów leczenia wielu chorób przewlekłych. Regularne suplementowanie preparatami witaminy D jest najskuteczniejszym sposobem uzyskania prawidłowego zaopatrzenia. Dlatego u dzieci i młodzieży, a więc w grupie szczególnie narażonej na skutki (doraźne i długotrwałe) jej niedoboru, należałoby rozważyć obowiązkową suplementację (np. 7000 j.m. raz w tygodniu) prowadzoną w placówkach edukacyjnych i finansowaną ze źródeł publicznych. Możliwość rzadszego stosowania jednorazowych, kumulacyjnych dawek witaminy D, raz w tygodniu lub raz w miesiącu, stanowi skuteczny i godny polecenia sposób poprawy akceptacji długotrwałego suplementowania witaminy D.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Waldemar Misiorowski, Klinika Endokrynologii CMKP, Szpital Bielański, ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa; e-mail: w_misiorowski@wp.pl

© 2017 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

POSITION STATEMENT REGARDING HIGH-DOSE VITAMIN D THERAPY FOR PREVENTION AND TREATMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY

ABSTRACT

Many recommendations and guidelines indicate a need for vitamin D supplementation. However, epidemiological studies show that vitamin D deficiency is still common across all age groups. At the same time, normalising vitamin D levels on a population scale would probably lead to major reductions in the cost of treatment of a number of chronic conditions. Achieving and sustaining normal vitamin D levels not only prevents rickets and osteomalacia and reduces the incidence of osteoporotic fractures, but also serves to lower the risk of cardiovascular disease, cerebral stroke, cancer, diabetes, infection and autoimmune diseases, or even depression.

Zalecane piśmiennictwo

- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- Catharine Ross A, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
- Holick MH, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1153-8.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013;64(4):319-27.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D, et al. Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2013;10:573-8.
- Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013;29:305-13.
- Lorenc R, Głuszko P, Karczmarewicz E, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. *Medycyna Praktyczna – Wydział Specjalne Reumatologia* 1/2013.
- Judge J, Birge S, Gloth F, et al. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults, Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-52.
- Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No. CD000227.
- Karowicz-Bilińska A, Nowak-Markwitz E, Opala T, et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania witamin i mikroelementów u kobiet planujących ciążę, ciężarnych i karmiących. *Ginekol Pol* 2014;85:395-9.
- Misiorowska J, Misiorowski W. Rola witaminy D w ciąży. *Postępy Nauk Medycznych* 2014;27(12):865-71.
- Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, et al. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One* 2014;9(11): e111265. doi: 10.1371/journal.pone.0111265.
- Poole CD, Smith J, Davies JS. Cost-effectiveness and budget impact of Empirical vitamin D therapy on unintentional falls in older adults in the UK. *BMJ Open* 2015;5(9): e007910. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007910.
- Pludowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, et al. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126(7-8):530-9.
- Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol*. 2017;91(1):97-107.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>. Epub ahead of print 2017 Jan 21.

SolDerol

Cholecalciferolum

Solderol, cholekalcyferol tabletki powlekane 30 000 j.m., 7000 j.m., 1000 j.m.

Skład jakościowy i ilościowy: Solderol, 30 000 j.m., tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera 300 mg koncentratu cholekalcyferolu (forma proszku) (co odpowiada 750 mikrogramom cholekalcyferolu = 30 000 j.m. witaminy D₃). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletkę zawiera 171 mg laktozy jednowodnej i 52,5 mg sacharozy. Solderol, 7000 j.m., tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera 70 mg koncentratu cholekalcyferolu (forma proszku) (co odpowiada 175 mikrogramom cholekalcyferolu = 7000 j.m. witaminy D₃). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletkę zawiera 39,9 mg laktozy jednowodnej i 12,25 mg sacharozy. Solderol, 1000 j.m., tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera 10 mg koncentratu cholekalcyferolu (forma proszku) (co odpowiada 25 mikrogramom cholekalcyferolu = 1000 j.m. witaminy D₃). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletkę zawiera 74,4 mg laktozy jednowodnej i 1,75 mg sacharozy. **Wskazania do stosowania:** Leczenie niedoboru witaminy D. Zapobieganie niedoborowi witaminy D u pacjentów z grup dużego ryzyka. Jako uzupełnienie swoistego leczenia osteoporozy u pacjentów z niedoborem witaminy D lub u pacjentów z ryzykiem niedoboru witaminy D. Solderol jest wskazany do stosowania u dorosłych, osób w podeszłym wieku i młodzieży. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawka powinna być ustalana indywidualnie w oparciu o stopień koniecznej suplementacji witaminy D. Produkt Solderol 1000 j.m. tabletki powlekane jest przeznaczony do codziennej suplementacji, podczas gdy 7000 j.m. i 30000 j.m. zawierają ilość odpowiadającą odpowiednio tygodniowym i miesięcznym dawkom witaminy D, co należy brać pod uwagę, a dawka powinna być ustalana przez lekarza. **Osteoporoza:** W leczeniu wspomagającym osteoporozy zalecana jest dawka dobową 800-1000 j.m. lub odpowiadająca jej dawka tygodniowa 7000 j.m., lub dawka miesięczna 30 000 j.m. witaminy D. U osób w podeszłym wieku, osłabionych, szczególnie narażonych na ryzyko upadku i złamań, należy rozważyć dawkę dobową 2000 j.m. Pacjenci powinni otrzymywać dodatkowo preparaty wapnia, jeżeli zawartość w diecie nie jest wystarczająca. **Ciężki niedobór witaminy D (stężenie w surowicy < 25 nmol/l lub < 10 ng/ml) u dorosłych i osób w podeszłym wieku:** 800 - 4000 j.m. na dobę do 12 tygodni, zależnie od stopnia niedoboru i odpowiedzi na leczenie. **Niedobór witaminy D (stężenie w surowicy 25-50 nmol/l lub 10-20 ng/ml) u dorosłych i osób w podeszłym wieku, Długotrwałe leczenie podtrzymujące po leczeniu niedoboru u dorosłych i osób w podeszłym wieku, Profilaktyka niedoboru witaminy D:** 800-1600 j.m. na dobę. **Ciężki niedobór i niedobór witaminy D u młodzieży w wieku 12-18 lat:** 800 j.m. na dobę zależnie od stopnia niedoboru i odpowiedzi na leczenie. Produkt można stosować jedynie pod nadzorem lekarza. **Zaburzenia czynności wątroby:** nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Podczas leczenia witaminą D, podaż wapnia i fosforu ma kluczowe znaczenie dla powodzenia leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia witaminą D, przyzwyczajenia żywieniowe pacjenta powinny zostać uważnie ocenione przez lekarza, a zawartość sztucznie dodawanej witaminy D w pewnych rodzajach żywności wzięta pod uwagę. **Dzieci i młodzież** Solderol nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat. **Sposób podawania:** Solderol tabletki powlekane może być podawany niezależnie od posiłków. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stany organizmu lub choroby związane z hiperkalcemią i (lub) hiperkalciurią, Wapniowa kamica nerkowa, nefrokalcynoza, hiperwitaminoza D, Ciężka niewydolność nerek. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W czasie leczenia dawka powinna być ustalana indywidualnie dla pacjenta w oparciu o regularne (początkowo co tydzień, następnie raz na 2-4 tygodnie) badania stężenia wapnia w osoczu. Podczas długotrwałego leczenia, stężenie wapnia w surowicy, wydalanie wapnia z moczem i czynność nerek powinny być monitorowane poprzez pomiar stężenia kreatyniny w surowicy. Monitorowanie jest szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie glikozydy nasercowe lub leki moczopędne (patrz punkt 4.5) i w przypadku hiperfosfatemii, jak również u pacjentów z zwiększonym ryzykiem kamicy. W przypadku hiperkalciurii (ponad 300 mg (7,5 mmol)/24 godziny) lub oznak zaburzeń czynności nerek należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie. Witaminę D należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W tym przypadku monitorowanie stężenia wapnia i fosforanów jest konieczne, jak również należy wziąć pod uwagę ryzyko uwapnienia tkanek miękkich. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek witamina D w postaci cholekalcyferolu nie jest odpowiednio metabolizowana i należy zastosować inne związki chemiczne witaminy D. Podobna kontrola jest potrzebna u dzieci, których matki są leczone witaminą D w dawkach farmakologicznych. Niektóre dzieci mogą reagować ze zwiększoną wrażliwością na działanie witaminy D. Tabletek Solderol nie należy stosować w przypadku rzekomej niedoczynności przyszczyk (zapotrzebowanie na witaminę D może być zmniejszone z powodu okresów prawidłowej wrażliwości na witaminę D, prowadząc do ryzyka długotrwałego przedawkowania). W takim przypadku dostępne są pochodne witaminy D łatwiejsze do kontrolowania. Solderol tabletki powlekane powinny być podawane ostrożnie pacjentom z sarkoidozą ze względu na ryzyko zwiększonego metabolizmu witaminy D do jej czynnej postaci. Należy regularnie kontrolować u tych pacjentów stężenie wapnia we krwi i moczu. W przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych zawierających witaminę D, jej zawartość w tych produktach powinna być brana pod uwagę. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów wielowitaminowych i suplementów diety zawierających witaminę D. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi wapń w dużych ilościach może zwiększać ryzyko hiperkalcemii. Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia z moczem. W przypadku jednoczesnego stosowania z tiazydowymi lekami moczopędnymi lub produktami zawierającymi wapń w dużych dawkach regularne monitorowanie stężenia wapnia w surowicy jest konieczne ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalcemii. Działanie glikozydów naparstnicy i innych glikozydów nasercowych może ulec nasileniu w wyniku podania doustnego wapnia wraz z witaminą D. Konieczny jest ścisły nadzór lekarski oraz, jeżeli to konieczne, monitorowanie EKG i stężenia wapnia. Kortykosteroidy podawane ogólnie mogą hamować wchłanianie wapnia. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może zmniejszać działanie witaminy D. Jednoczesne stosowanie żywic jonowymiennych (np. kolestyminy) lub leków przeczyszczających (takich jak olej parafinowy) może zmniejszać wchłanianie witaminy D. Produkty zawierające magnez (takie jak leki zobojętniające) nie mogą być stosowane w czasie leczenia witaminą D ze względu na ryzyko hipermagnezemii. Lek przeciwdrgawkowy, hydantoina, brabitorany lub prymidon mogą zmniejszać działanie witaminy D ze względu na aktywację enzymów mikrosomalnych. Jednoczesne stosowanie kalcytoniny, etydronianu, azotanu galu, pamidronianu lub plikaminy z witaminą D może zmniejszać działanie tych leków w leczeniu hiperkalcemii. Produkty zawierające fosfor w dużych dawkach podawane jednocześnie mogą zwiększać ryzyko hiperfosfatemii. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Zalaczana dawka dobową dla kobiet w ciąży wynosi 400 j.m., jednakże u kobiet z niedoborem witaminy D konieczne mogą być większe dawki. W czasie ciąży kobiety powinny stosować się do zaleceń lekarza prowadzącego, ponieważ ich zapotrzebowanie może różnić się zależnie od stopnia niedoboru i odpowiedzi na leczenie. Dawka dobową witaminy D w czasie ciąży nie może przekraczać 600 j.m. W badaniach na zwierzętach wykazano działanie teratogenne w przypadku przedawkowania witaminy D. U kobiet w ciąży należy unikać przedawkowania witaminy D₃, ponieważ długotrwała hiperkalcemia była niekiedy związana z zaburzeniem rozwoju fizycznego i umysłowego, nadzastawkowego zwężenia aorty i retinopatii u dziecka. Solderol może być stosowany w czasie karmienia piersią. Witamina D i jej metabolity przenikają do mleka. Należy brać to pod uwagę podając dodatkowo witaminę D dziecku. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Brak dostępnych danych dotyczących negatywnego wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane:** Bardzo często (≥ 1/10), Często (≥ 1/100 do < 1/10), Niebity często (≥ 1/1000 do < 1/100), Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), Bardzo rzadko (< 1/10 000), Nie znana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Nie znana, reakcje nadwrażliwości takie jak obrzęk naczyń nerwowych lub obrzęk krtani. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Niebity często: hiperkalcemia i hiperkalciuria. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Rzadko: świąd, wysypka i pokrzywka. **Przedawkowanie:** Przedawkowanie produktu może wywołać hiperwitaminozę, hiperkalcemię i hiperfosfatemię. Hiperkalcemia w skrajnych przypadkach może prowadzić do śpiączki lub nawet zgonu. Długotrwałe, duże stężenie wapnia może spowodować nieodwracalne uszkodzenia nerek i zwapnienia tkanek miękkich. **Właściwości farmakodynamiczne:** Dawki mniejsze niż 800 j.m. zalecane poprzędnie są wystarczające dla utrzymania właściwej suplementacji witaminy D, jednakże nie są wystarczające dla leczenia niedoborów witaminy D. Suplementacja witaminy D wymagana w leczeniu osteoporozy różni się od leczenia niedoboru witaminy D i od dawek leczniczych stosowanych w monoterapii witaminą D. **Podawanie raz w tygodniu/raz w miesiącu całkowitej dawki tygodniowej/miesięcznej skutkuje tym samym co podawanie codzienne ze względu na właściwości farmakokinetyczne witaminy D. Tym niemniej większość danych z randomizowanych, kontrolowanych badań dotyczy codziennego dawkowania. Okres ważności:** 18 miesięcy. **Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania:** Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu. **Rodzaj i zawartość opakowania:** tabletki powlekane w nieprzezroczystym blistrze PVC/PVDC-Aluminium zamkniętym w pudełku. Solderol 1 000 j.m. 30 lub 60 tabletek, Solderol 7 000 j.m.: 4 lub 8 tabletek, Solderol 30 000 j.m.: 1 lub 2 tabletki. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostrzykowska 14A, 05-170 Zakroczym, Polska, tel.: +48 22 785 27 60, faks: +48 22 785 27 60 wew. 106. **Numer pozwolenia dopuszczenia do obrotu:** 800 IU: 22380; 1000 IU: 22381; 7000 IU: 22382; 30 000 IU: 22383

SOL/2017/08/01-SIL Lekam

lekam 

NAJWYŻSZA DAWKA
POD SŁOŃCEM
tylko 1 raz na miesiąc

SolDerol
Cholecalciferolum



SOL/2017/07/12

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14A, 05-170 Zakroczym
tel. (22) 635 80 41, fax. (22) 635 73 10, www.lekam.pl

lekam 