

О.Я. Міщенко, д.ф.н., професор, Н.В. Бездітко, д.м.н., професор, О.В. Андріяненко, А.В. Березняков, к.ф.н., кафедра клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Комбінація D₃ + K₂ – новітній ефективний і безпечний засіб для корекції дефіциту вітаміну D, комбінованої терапії остеопорозу та серцево-судинних захворювань у коморбідних пацієнтів



О.Я. Міщенко



Н.В. Бездітко

Дефіцит та/або недостатність вітамінів, зокрема вітаміну D, а також їхня профілактика залишаються актуальною проблемою в усьому світі. Донедавна дефіцит вітаміну D пов'язували здебільшого з ризиком розвитку рахіту з огляду на його важливу роль у метаболізмі кісток. Проте в сучасних дослідженнях розглядають зниження концентрації вітаміну D як потенційно значущий фактор ризику розвитку таких захворювань, як рак, серцево-судинна патологія, цукровий діабет, гіпертензія, аутоімунні хвороби, порушення обміну речовин, інфекційні захворювання, зумовлені зниженням імунітету, а також деякі психоневрологічні стани. Крім того, результати низки випробувань довели, що дефіцит вітаміну D також є важливим фактором ризику SARS-CoV-2. Своєю чергою, ці ускладнення збільшують глобальний тягар хвороб.

Вітамін D

Вітамін D – це жиророзчинний вітамін, який надходить до організму людини з такими продуктами, як жирна риба, молочні продукти та яйця, але здебільшого синтезується шкірою людини під впливом сонячного світла. В печінці він гідроксильовується до 25(OH)D – основного циркулюючого метаболіту вітаміну D, який вимірюється для оцінки та класифікації статусу вітаміну D. Циркулюючий 25(OH)D згодом метаболізується нирками для повної біологічної активності в його найактивнішу форму – 1,25-дигідрокси-вітамін D (1,25(OH)₂D), також відомий як кальцитріол. Кальцитріол виробляється ендогенним шляхом позаниркової продукції через периферичну 1α-гідроксилазу, чинить позитивний вплив на імунну функцію та протипухлинну активність.

Результати останніх наукових досліджень свідчать про те, що дефіцит вітаміну D залишається поширеним, хоча і спостерігається тенденція певного його зниження із 2000-2010 до 2011-2022 рр. (Cui A., Zhang T., Xiao P. et al., 2023).

Важливі фактори ризику дефіциту вітаміну D:

- ✓ географічна широта проживання;
- ✓ сезон року;
- ✓ жінки є уразливішими до дефіциту вітаміну D;
- ✓ надмірна маса тіла чи ожиріння;
- ✓ широке вживання косметичних засобів із SPF.

На жаль, в Україні дані свідчать про несприятливий стан щодо статусу вітаміну D: 81,8% населення має виразний дефіцит вітаміну D, 13,6% – недостатність і лише 4,6% осіб – нормальні рівні вітаміну D (Поворознюк В.В., Балацька Н.І., 2021). І на сьогодні така ситуація ускладнюється воєнним станом: вимушеним перебуванням більшості населення в приміщеннях без сонця, зокрема бомбосховищах, підвальних приміщеннях, надмірними фізичними та психоемоційними навантаженнями. Відомий факт про те, що стресовий стан спричиняє підвищену потребу у вітаміні D, а кортизол може перешкоджати засвоєнню вітаміну D та інших поживних речовин.

З огляду на розповсюдженість станів дефіциту та недостатності вітаміну D (табл.) у всьому світі значній кількості людей призначають лікарські препарати чи дієтичні добавки вітаміну D. У Європі ≈66% дорослого населення вживають добавки вітаміну D (Spiro A., Buttriss J.L., 2014).

Таблиця. Категорії статусу вітаміну D	
Категорії	Рівні 25OH-D, нмоль/л
Важкий дефіцит	<25
Помірний дефіцит	25-<50
Недостатність	50-<75
Достатні рівні	75-<100
Оптимальні рівні	100-<150
Підвищені рівні	150-<250
Передозування	≥250
Інтоксикація	≥375

Примітки: * категорія інтоксикації також включає нижчі рівні 25OH-D, якщо гіперкальціємія зумовлена використанням дієтичних добавок вітаміну D; 25OH-D – сироватковий рівень 25-гідроксिवітаміну D.

Вітамін D відіграє основну роль у регулюванні метаболізму кальцію шляхом збільшення всмоктування кальцію в кишечнику. З огляду на численні докази рекомендовано вживати добавки вітаміну D для профілактики переломів.

Протягом останнього десятиліття медичними експертами пропагується вживання значних доз вітаміну D для відновлення концентрації 25-гідрокси-вітаміну D (25(OH)D); безпечною дозою вважається до 4000-6000 міжнародних одиниць (МО) на день (EFSA Panel on Dietetic products, 2012). Однак є мало відомостей про наслідки потенційно довготривалого застосування вітаміну D, зокрема у високих дозах, а також можливі побічні ефекти такого використання, крім того, доцільність і наслідки використання вітаміну D у складі багатоконпонентних (мультивітамінних) комбінацій, які широко представлені на фармацевтичних ринках країн світу. Серед наявних комбінацій заслуговують на увагу нові фармацевтичні композиції вітаміну D₃ з вітаміном K₂.

Вітамін K

Вітамін K належить до групи жиророзчинних 2-метил-1,4-нафтохінонів. У третьому положенні є змінний алкільний замісник, який існує у двох основних формах: K₁ (філохінон) і K₂ (менахінон). Існує третя – синтетична форма K₃ (менадіон), використання якої було замінено синтетичною формою вітаміну K₁ через потенційну токсичність у немовлят із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази. Основне джерело вітаміну K₁ – листові зелені і овочі, тоді як основним джерелом вітаміну K₂ є кишкова флора (молочнокислі бактерії), ферментовані (молочні) продукти, печінка, яловичина,

яєчні жовтки. Вітаміни K₁ і K₂ по-різному розподіляються в організмі та можуть по-різному впливати на активність ферментів. Вітамін K₁ всмоктується в порожній і клубовій кишці, транспортується хіломікронами в кровообіг. Усмоктування вітаміну K₁ залежить від стану жовчоутворення, активності ферментів підшлункової залози та вмісту жиру в їжі.

Функції вітаміну K. Вітамін K₁ після всмоктування переважно транспортується до печінки, регулюючи вироблення факторів згортання крові; він необхідний для адекватного згортання крові, оскільки є кофактором гамма-глутамілкарбоксилази та комплексу вітаміну K₂,3-епоксидредуктази в модифікації гамма-карбоксиглутамінової кислоти на факторах згортання II, VII, IX і X. Ця модифікація необхідна для того, щоб кофактори зв'язувалися з фосфоліпідами в мембрані тромбоцитів. Недостатньо карбоксильовані фактори згортання зумовлюють зниження активності білка та кровотечу.

Вітамін K₂ після всмоктування транспортується до позапечінкових тканин, як-от кістки та судинна стінка, регулюючи активність матричного білка Gla (MGP) і остеокальцину (кістковий білок Gla), котрі є основними вітамінами K-залежних білків.

Вітамін K₂ – кофактор активності ферменту карбоксилази, який забезпечує гамма-карбоксилування глутамінової кислоти специфічних білків, як-от остеокальцин і MGP. Остеокальцин забирає кальцій із крові та зв'язує його в кістковий матрикс, від якого, своєю чергою, залежить міцність кісток. MGP гальмує кальцифікацію судин і м'яких тканин.

З метою нормального функціонування цих білків для карбоксилування потрібен вітамін K₂. Коли циркулюювальні концентрації вітаміну K₂ є недостатніми, більша частка MGP і остеокальцину залишається некарбоксильованою, що пов'язано з такими несприятливими наслідками, як серцево-судинні захворювання (ССЗ), зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), остеопороз.

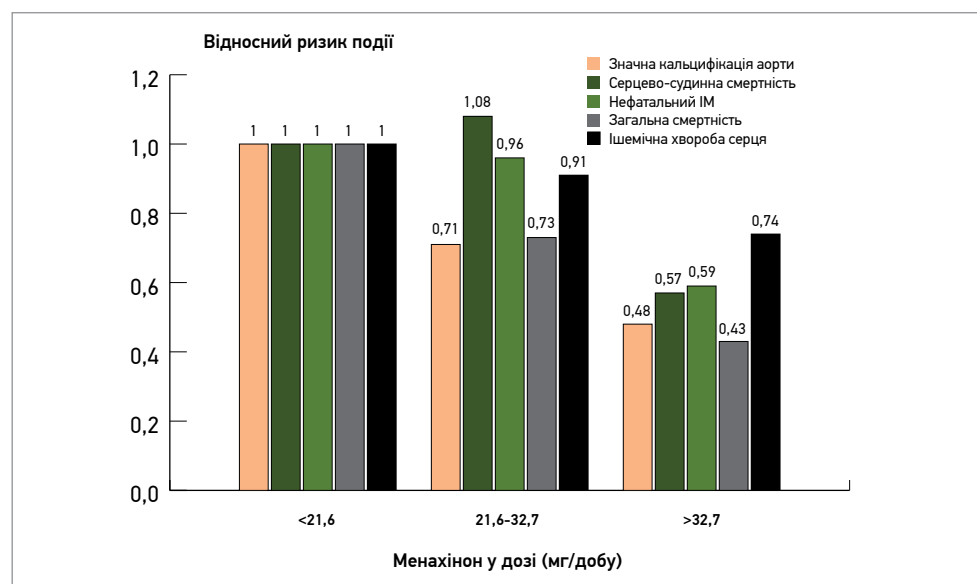


Рис. 1. Зв'язок між коронарними подіями / загальною смертністю та прийомом вітаміну K₂ (менахінону) в 4807 голландських чоловіків і жінок віком від 55 років



Рис. 2. Потенційний синергізм вітамінів D і K₂ щодо впливу на здоров'я кісток і серцево-судинної системи

У разі спадкового дефіциту вітаміну К-залежних факторів згортання крові практично всі новонароджені мають знижений уміст вітаміну К під час народження, що може бути причиною кровотеч у 0,25-1,7% випадків. У нормальних здорових дорослих дефіцит вітаміну К зустрічається в ≈8-31%, однак це дуже рідко спричиняє клінічно значущі кровотечі, крім осіб із синдромом мальабсорбції, а також тих, хто приймає препарати, що перешкоджають метаболізму вітаміну К: наприклад, протисудомні, антибіотики.

Найширше використовуваними формами вітаміну К₂ є менахіон-4 і менахіон-7. Менахіон-4 більше застосовується в клінічних дослідженнях із кістковими розладами, тоді як менахіон-7 частіше використовується у випробуваннях із ССЗ у дозах від 90 до 360 мкг. Менахіон-7 характеризується вищою біодоступністю та має особливе значення для позапечінкової тканини.

Добре досліджено вплив вітаміну К₂ на стан серцево-судинної системи.

Доленосними стали результати проспективного популяційного дослідження (впродовж 1990-2000 рр.) у Нідерландах (The Rotterdam Study, Geleijnse J.M. et al., 2004) за участю 4807 голландських чоловіків і жінок віком від 55 років (78% населення, які проживали в районі Роттердама). Було продемонстровано, що споживання їжі з високим умістом вітаміну К₂ (менахіони 4-10) значно знижує ризик ССЗ, смертності, виразність кальцифікації аорти (рис. 1).

У багатьох дослідженнях доведено ефективність вітаміну К₂ в:

- профілактиці ССЗ (запобігає розвитку кальцифікації судин, забезпечує регрес артеріальної жорсткості та покращення еластичності судин);
- зменшенні ризику переломів і дегенерації кісткової тканини (підтримує остеогенну диференціацію, експресію остеокальцину в кістках);
- зниженні ризику розвитку діабету та прогресуванні ожиріння (активує остеокальцин, сприяє проліферації β-клітин підшлункової залози, збільшує вироблення інсуліну й експресію Суcln D₁, покращує метаболізм глюкози; зменшує жирову масу – окружність талії, об'єм вісцерального жиру);
- профілактиці хронічної хвороби нирок (знижує рівні циркулювального др-усMGP, запобігає розвитку кальцифікації ниркових артерій, покращує клубочкову фільтрацію) (Halder M., 2019).

Встановлено гепато- та нейропротекторні властивості вітаміну К₂:

- регенерація овальних клітин печінки, сприяння дозріванню її клітин із культур стовбурових клітин (Halder M., 2019; Lin M., Sun P., Zhang G. et al., 2014; Avior Y., Levy G., Zimerman M. et al., 2015), запобігання розвитку гепатокарцином на тлі алкогольного та неалкогольного цирозу печінки (Halder M., 2019; Jinghe X., 2015; Zhong J.H., Mo X.C., Xiang B.D. et al., 2013);
- захисний ефект на нейрони *in vitro* (Sakaue M., Mori N., Okazaki M. et al., 2011), зокрема шляхом впливу на активність кінази P38 MAP (Nadipour E., Tayarani-Najaran Z., Fereidoni M., 2018); покращення продукування енергії та запобігання мутації PINK1, виявленої при хворобі Паркінсона (Vos M., Esposito G., Edirisinghe J.N. et al., 2012); поліпшення диференціації нейронів (Kimura K., Hirota Y., Kuwahara S. et al., 2017).

Синергічні ефекти вітамінів D та К₂

Сьогодні існує значна кількість доказів, які свідчать про синергічний ефект вітаміну К₂ у поєднанні з вітаміном D

(D₃). Ще в 1985 р. в експерименті показано, що вітаміни D сприяє виробленню вітаміну-К-залежних білків (Karl P.I., Carnes D.L., Friedman P.A., 1985) і впливає на їхню активність (Bikle D.D., 2013).

Така взаємодія вітамінів D і К має корисний вплив на стан кісток і серцево-судинної системи (рис. 2).

Переконливими є докази ефективності комбінованого застосування вітамінів D і К₂ на стан кісткової тканини за остеопорозу. Це результати 2 рандомізованих контрольованих досліджень, проведених в Японії, тривалістю від 8 тиж до 3 років, які продемонстрували комбінований позитивний вплив вітамінів D і К₂ на постменопаузальний остеопороз. Рандомізоване дослідження із 4 групами (дієта, менахіон-4, холекальциферол і менахіон-4 + холекальциферол) показало, що лише в групі пацієнтів, які застосовували вітаміни К₂ + вітаміни D, спостерігалось підвищення МЩКТ (Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S., 2000). Схожі результати отримано в іншому випробуванні за участю жінок у постменопаузі з остеопорозом ≥5 років після менопаузи. Через 2 роки спостереження зміни МЩКТ були значущими порівняно з такими в групах, які отримували лактат кальцію, вітаміни D і вітаміни К відповідно (р<0,001) (Ushiroyama T., Ikeda A., Ueki M., 2002).

Вплив комбінації вітамінів D і К на стан серцево-судинної системи

В контексті висвітлюваного аспекту доцільно згадати про кальцевий парадокс – зв'язок між здоров'ям кісток і серцево-судинної системи. Відомо, що кальцифікація судин є незалежним фактором ризику ССЗ і смертності. Показано, що остеопороз супроводжується ССЗ та кальцифікацією судин. Декілька останніх публікацій демонструють зв'язок між ССЗ та остеопорозом. Ці захворювання мають спільні фактори ризику, як-от похилий вік і відсутність активності; цей зв'язок розглядається як загальний ефект старіння. Останні огляди показують, що ССЗ та остеопороз мають ті самі патофізіологічні механізми. Чому існує зв'язок між цими, на перший погляд, різними захворюваннями? Обидва процеси є складними та регулюються гормонами, вітамінами, ліпідами, сигнальними білками, але мінералізація – загальний знаменник. Кальцифікація м'яких тканин, як-от кровоносні судини, є процесом, схожим на такий формування кісток. Мінеральний склад кістки (гідроксиапатит) за хімічним складом дуже схожий на той, який спостерігається в кальцинованих відкладеннях в атеросклеротичних артеріях. За результатами нещодавнього метааналізу науковці дійшли висновку, що добавки кальцію для профілактики остеопорозу можуть фактично збільшити ризик ССЗ, вказуючи на важливість оптимального розподілу кальцію. Скелет утворений кісткою (гідроксиапатит). Клітини накопичення (остеобласти) та розпаду (остеокласти) регулюють міцність кісток. Ремодельовання кістки (чи метаболізм) – це процес, що триває протягом усього життя, коли зріла кісткова тканина видаляється та утворюється нова. Це повільні процеси; в дорослих лише 10% реконструюється щороку. Остеопороз виникає, коли активність клітин, що руйнують кістку (остеокластів), переважає над такою клітин, які її утворюють (остеобластів), а це спричиняє втрату кальцію, ламкість кісток. У здорових кістках остеобласти виробляють остеокальцин, який зв'язує кальцій у кістці (гідроксиапатит). Активність остеокальцину залежить від вітаміну К₂. Отже, дефіцит вітаміну К₂ зумовлює низьку активність побудови

кісток; поширений у пацієнтів з остеопорозом.

У 2 дослідженнях вивчали вплив вітаміну D проти комбінації вітамінів D + К у недіалізованих пацієнтів із ХХН на кальцифікацію судин і серцево-судинні фактори ризику протягом 9 міс. У 42 осіб із ХХН збільшення товщини інтими-медіа сонної артерії було значно нижчим у групі К (90 мкг менахінону-7) + D (10 мкг вітаміну D) порівняно із групою лише D (Kurnatowska I., Grzelak P., Masajtis-Zagajewska A. et al., 2015). Інше невелике випробування (n=38) тієї самої дослідницької групи не показало відмінностей між групами D і D + К щодо маркерів серцево-судинного ризику (Kurnatowska I., Grzelak P., Masajtis-Zagajewska A. et al., 2016). Ці декілька досліджень демонструють певний потенціал комбінованого ефекту вітамінів D + К₂ порівняно з вітамінами D окремо на субклінічні маркери ризику ССЗ. Слід зазначити, що в цій галузі проведено дуже мало клінічних досліджень; добавки вітаміну D + К часто поєднували з різними поживними мікроелементами, що ускладнює однозначне визначення ефекту вітаміну D + К.

Загалом поєднане використання комбінації вітамінів D і К₂ в оптимальних дозах характеризується синергізмом впливу на механізми, які сприяють поліпшенню здоров'я кісткової та серцево-судинної систем (van Ballegooijen A.J., Pilz S., Tomaschitz A. et al., 2017):

- дослідження на тваринах і людях показали, що вітаміни D стимулює вироблення вітаміну-К-залежних білків, остеокальцину, MGP, які підтримують мінералізацію кісток, зменшують кальцифікацію судин;
- тривалий прийом вітаміну D може спричинити збільшення вироблення

вітаміну-К-залежних білків; якщо підвищена потреба належно не підтримується дієтою чи добавками з вітаміном К₂, білки можуть залишатися некарбоксільованими, що може зумовити збільшення кальцифікації судин і зниження МЩКТ. Це обумовлює доцільність використання комбінації вітаміну D і вітаміну К₂;

- надмірне додаткове споживання кальцію без підтримки вітамінів D і К₂ може спричинити збільшення відкладень кальцію в судинній тканині замість кісток.

На українському фармацевтичному ринку доступна дієтична добавка D mex (D mex), що представляє фармацевтичну комбінацію D₃ + К₂ в адекватних терапевтично обґрунтованих і безпечних дозуваннях. Ця комбінація включає D₃ 5000 МО + К₂ 100 мкг і D₃ 2000 МО + К₂ 50 мкг. Такий комплекс може бути рекомендований пацієнтам із коморбідними станами, як-от остеопороз і ССЗ, остеопороз та метаболічний синдром, а також пацієнтам із дефіцитом вітаміну D.

Таким чином, фармацевтична комбінація D₃ + К₂:

- ☑ сприяє зниженню ризику переломів і покращенню якості кісткової тканини;
- ☑ допомагає поліпшити еластичність судин, зменшити судинну жорсткість;
- ☑ забезпечує ефективну (додаткову порівняно з вітаміном D) нефро-, кардіо-, нейро- та гепатопротекцію;
- ☑ не чинить негативного впливу на параметри згортання крові;
- ☑ сприяє профілактиці гіперкальціурії, сечокам'яної та ниркокам'яної хвороби, є фармацевтично раціональною комбінацією для ефективного й безпечного використання в коморбідних пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Вітамінний комплекс D mex: D₃+K₂

D₃ сприяє!

- нормальній роботі імунної системи
- засвоєнню кальцію та фосфору
- підтриманню нормального стану кісток, м'язів та зубів

K₂ регулює активність білків, необхідних для зміцнення кісткової тканини та запобігання кальцифікації судин і м'яких тканин²

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Дієтичні добавки. Не є лікарськими засобами. Повна інформація міститься в інструкціях з використання дієтичних добавок D МЕКС 2000 + K₂/D МЕКС 2000 + K₂ та D МЕКС 5000 + K₂ https://atispharma.com.ua/product/dmex-k2-2000_50/ та D МЕКС 5000 + K₂/D МЕКС 5000 + K₂ https://atispharma.com.ua/product/dmex-k2-5000_50/ Найменування та місце знаходження імпортера: ТОВ «АТІС ФАРМА», 03022, м. Київ, вул. Козацька, буд. 122. Тел. +38 (044) 500 08 08, e-mail: info@atispharma.com

¹ Згідно інструкції по використанню дієтичних добавок D МЕКС 2000 + K₂ (D МЕКС 2000 + K₂) та D МЕКС 5000 + K₂ (D МЕКС 5000 + K₂).

² Maresz K. Proper calcium use: Vitamin K2 as a promoter of bone and cardiovascular health. Integr Med. 2015;14(1):34-39.