

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ ОДНОКРАТНОЙ БОЛЮСНОЙ ДОЗЫ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ



© Суплотова Л. А.<sup>1</sup>, Авдеева В.А.<sup>1</sup>, Пигарова Е.А.<sup>2</sup>, Рожинская Л.Я.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва Россия

**Обоснование:** Отсутствие единого подхода в лечении недостаточности и дефицита витамина D явилось стимулом для детального изучения динамики показателей фосфорно-кальциевого обмена, паратгормона, 25(OH)D (кальцидиола) при применении однократной дозы насыщения колекальциферолом с точки зрения оценки комплексных фармакокинетических свойств.

**Цель:** Оценить фармакокинетические свойства колекальциферола в дозировке 150 000 МЕ, с позиции эффективности и безопасности его применения в клинической практике.

**Методы:** Обсервационное, одноцентровое, проспективное, выборочное, неконтролируемое исследование комплексной оценки фармакокинетических свойств однократной болюсной дозы 150 000 МЕ колекальциферола. Для оценки фармакокинетических свойств колекальциферола в дозировке 150 000 МЕ нами были заданы критерии эффективности и безопасности. Критерием эффективности лечения было достижение адекватного уровня витамина D (более 30 нг/мл при исходном недостаточном уровне и более 20 нг/мл для пациентов с дефицитом витамина D). Критериями безопасности коррекции дефицита или недостаточности витамина D было отсутствие жалоб пациентов, нежелательных явлений и/или серьезных нежелательных явлений, а также сохранение основных лабораторных параметров фосфорно-кальциевого метаболизма в пределах референсных значений.

**Результаты:** При исследовании эффективности дозы в 150 000 МЕ у пациентов с дефицитом и недостаточностью витамина D установлено, что уровень кальцидиола достоверно выше в группе после лечения колекальциферолом по сравнению с группой до лечения ( $p < 0,05$ ). Пик максимального значения для больных с дефицитом установился на 14 сутки от момента приема колекальциферола и составил  $37,1 \pm 6,28$  нг/мл, а для пациентов с исходной недостаточностью витамина D  $40,1 \pm 3,71$  нг/мл. Начиная с 3 дня от момента инициации терапии установлено постепенное почти линейное увеличение концентрации 25(OH)D, при этом его значение оставалось в пределах референсных значений на протяжении всего периода лечения. При исследовании безопасности колекальциферола в дозе 150 000 МЕ не выявлено статистически значимых различий в лабораторных параметрах фосфорно-кальциевого метаболизма, как в группе до лечения, так и после коррекции дефицита и недостаточности витамина D в обеих группах.

**Заключение:** Колекальциферол в виде однократной болюсной дозы 150 000 МЕ продемонстрировал свою эффективность и безопасность в реальной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Витамин D; колекальциферол; лечение; эффективность; безопасность; фармакокинетика

## COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF A SINGLE BOLUS DOSE OF COLECALCIFEROL IN TERMS OF EFFICACY AND SAFETY

© Liudmila A. Suplotova<sup>1</sup>, Valeria A. Avdeeva<sup>1</sup>, Ekaterina A. Pigarova<sup>2</sup>, Liudmila Y. Rozhinskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**Background:** The lack of a unified approach to the treatment of deficiency and vitamin D deficiency stimulated a detailed study of the dynamics of indicators of phosphorus-calcium metabolism, parathyroid hormone, 25(OH)D (calcidiol).

**Aim:** To evaluate the pharmacokinetic properties of colecalciferol at a dosage of 150 000 IU, from the standpoint of its efficacy and safety in clinical practice.

**Materials and methods:** Observational, single-center, prospective, selective, uncontrolled study of a comprehensive assessment of the pharmacokinetic properties of a single saturating dose of 150 000 IU of colecalciferol. To assess the pharmacokinetic properties of colecalciferol at a dosage of 150 000 IU, we set efficacy and safety criteria. The criterion for the effectiveness of treatment was to achieve an adequate level of vitamin D (more than 30 ng / ml at the initial insufficient level and more than 20 ng / ml for patients with vitamin D deficiency). The safety criteria for the correction of vitamin D deficiency or deficiency were the absence of patient complaints, adverse events and / or serious adverse events, as well as the preservation of the main laboratory parameters of phosphorus-calcium metabolism within the reference values.

**Results:** When studying the efficacy of a dose of 150 000 IU in patients with vitamin D deficiency and insufficiency, it was found that the level of calcidiol was significantly higher in the group after treatment with colecalciferol compared with the group before treatment ( $p < 0.05$ ). The peak of the maximum value for patients with deficiency was established on



the 14 day from the moment of administration of colecalciferol and was  $37.1 \pm 6.28$  ng / ml, and for patients with initial vitamin D deficiency  $40.1 \pm 3.71$  ng / ml. In the study of the safety of colecalciferol in a bolus dose of 150 000 IU, there were no statistically significant differences in the laboratory parameters of calcium-phosphorus metabolism, both in the group before treatment and after correction of deficiency and vitamin D insufficiency in both groups.

**Conclusion:** Colecalciferol in the form of a single bolus dose of 150 000 IU demonstrated its efficacy and safety in real clinical practice.

**KEYWORDS:** Vitamin D; colecalciferol; treatment; efficacy; safety; pharmacokinetics

## ОБОСНОВАНИЕ

Во многих странах мира пандемия дефицита витамина D является глобальной проблемой здравоохранения [1,2]. Низкий статус витамина D имеет серьезные медицинские, социальные и экономические последствия для здоровья человека и требует проведения своевременной диагностики и адекватной коррекции [3]. Для оценки уровня витамина D используется уровень 25(OH)D (кальцидиола) в сыворотке крови, который отражает суммарное количество витамина D, поступившего в организм человека, как с пищевыми продуктами, так и синтезированного в коже под воздействием УФ-излучения [4]. Кальцидиол является функциональным индикатором для определения уровня витамина D. В связи с этим оправдан неподдельный интерес исследователей к изучению различных схем коррекции низкого статуса витамина D, как для эффективного лечения, так и для удобства пациента и их долгосрочной приверженности к терапии. В настоящее время в Российской Федерации принято несколько подходов к терапии дефицита и недостаточности витамина D [5], однако до сих пор не определен приоритетный и оптимальный алгоритм лечения. Так, например, Marie-Louise Schleck et al., повели исследование, суть которого заключалась в оценке эффективности терапии высокими дозами витамина D, в котором колекальциферол назначался сначала в дозе насыщения в течение трех месяцев (50 000, 100 000 и 200 000 МЕ 1 раз в месяц) с переводом на поддерживающую дозу (25 000, 50 000 и 100 000 МЕ соответственно 1 раз в месяц), что в течение следующих двух месяцев (общая доза составила 100 000, 200 000 и 400 000 МЕ) привело к достоверному и быстрому увеличению уровня 25(OH)D [6]. В исследовании наблюдалось дозозависимое повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови. При этом наилучшие результаты наблюдались в третьей группе, которая получила общую дозу 400 000 МЕ витамина D (64% лиц достигли целевого уровня 25(OH)D в сыворотке крови). При этом авторы не отметили нежелательных явлений за весь период исследования, а также не зафиксировали случаев токсичности витамина D. В другом исследовании сравнивались сывороточные концентрации колекальциферола и кальцидиола в течение четырех недель у здоровых женщин, которые были рандомизированы на две группы: 5 000 МЕ ежедневно в течение 28 дней и 150 000 МЕ однократно. Отмечено, что в группе, получавшей однократную дозу, среднее значение 25(OH)D было значительно выше по сравнению с суточной группой ( $p < 0,001$ ) [7]. Цель исследования Ilahti M. состояла в том, чтобы охарактеризовать эффективность и безопасность большой пероральной дозы колекальциферола. Согласно результатам сыворо-

точный кальцидиол быстро повышался после введения колекальциферола. Для контроля безопасности у пациентов производился забор общего кальция исходно и на 1, 3, 5 и 112 сутки, а также уровень ПТГ был взят исходно и в конце исследования. Согласно результатам исследования, сывороточный кальцидиол быстро повышался после введения колекальциферола от среднего исходного уровня до концентрации максимума и не превышал границу, принятую за нормативный интервал [8]. Тем не менее, имеются и противоречивые данные об эффективности назначения больших доз витамина D. Glendenning P. et al. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по влиянию трехмесячного перорального приема 150 000 МЕ колекальциферола на падения и мышечную силу у пожилых женщин в постменопаузе выявили, что назначаемая пероральная терапия не имела ни положительных, ни отрицательных последствий для падений или мышечной силы [9]. В исследовании Bolland M.J. et al. также не выявили никаких различий между эффектами более высоких и более низких доз витамина D для здоровья костной ткани [10]. Эти данные соотносятся с результатами исследования Khaw K.T. et al. [11], где показано, что высокие дозы болюсного витамина D в дозе 100 000 МЕ колекальциферола ежемесячно в течение 2,5-5,2 лет не предотвращали падений и переломов у взрослой популяции. Анализируя вопрос безопасности назначения витамина D Dudenkov D.V. отметил, что за достаточно продолжительный период наблюдения возросло количество лиц с уровнем 25(OH)D выше 50 нг/мл почти в 20 раз, однако был обнаружен только один пациент, у которого была зарегистрирована гиперкальциемия, при этом уровень 25(OH)D был выше 364 нг/мл [12]. При этом Cannell J.J., Hollis B.W. в своей статье утверждают, что для возникновения гиперкальциемии необходимо принимать витамин D в дозе, превышающей 10 000 МЕ в сутки, в течение многих месяцев или даже лет [13]. Таким образом, отсутствие единого подхода в лечении недостаточности и дефицита витамина D явилось стимулом для детального изучения динамики показателей фосфорно-кальциевого обмена, паратгормона, 25OHD при применении однократной дозы насыщения колекальциферолом с точки зрения оценки комплексных фармакокинетических свойств.

## ЦЕЛЬ

Оценить фармакокинетические свойства колекальциферола в дозировке 150 000 МЕ, с позиции эффективности и безопасности его применения в клинической практике.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Обсервационное, одноцентровое, проспективное, выборочное, неконтролируемое исследование. Все участники подписали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Вначале всем участникам исследования проводился скрининг, направленный на верификацию соответствия всем критериям включения/исключения, проведен сбор анамнеза и клинико-лабораторное обследование. Затем, согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых (2015) [1], всем обследуемым проводилась коррекция низкого статуса витамина D в дозе 150 000 МЕ однократно препаратами колекальциферола («Аквадетрим», Медана Фарма, Польша). Все пациентам исходно определяли основные параметры фосфорно-кальциевого метаболизма (25(OH)D, ПТГ, кальций общий, кальций ионизированный, фосфор неорганический, креатинин, щелочная фосфатаза), а также проводили контроль на 3, 7, 14 и 28 сутки после приема препарата при условии, что пациенту рекомендовано потребление не менее 1000 мг кальция в сутки. Для оценки фармакокинетических свойств колекальциферола в дозировке 150 000 МЕ нами были заданы критерии эффективности и безопасности.

- Критерием эффективности лечения было достижение адекватного уровня витамина D более 30 нг/мл для пациентов при исходном недостаточном уровне и более 20 нг/мл с дефицитом витамина D.
- Критериями безопасности коррекции дефицита или недостаточности витамина D было отсутствие жалоб пациентов, нежелательных явлений и/или серьезных нежелательных явлений, а также отсутствие повышение основных лабораторных параметров фосфорно-кальциевого метаболизма.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- дефицит или недостаточность витамина D;
- возраст старше 18 лет;
- проживание на территории Тюменского региона.

#### Критерии исключения:

- хроническая болезнь почек с IV стадии;
- прием витамина D в любой форме последние 6 месяцев до включения исследования.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе Университетской многопрофильной клиники «Тюменского государственного медицинского университета».

### Продолжительность исследования

Общая продолжительность исследования составила 4 недели, с периодами наблюдения в контрольных точках: на 3, 7, 14 и 28 сутки после приема препарата.

### Описание медицинского вмешательства

Для определения уровня 25(OH)D, ПТГ, общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, креатинина, щелочной фосфатазы в сыворотке крови осу-

ществлялся забор крови из локтевой вены в утренние часы (с 9 до 11 часов).

### Основной исход исследования

Конечный результат исследования - эффективная и безопасная нормализация показателей 25(OH)D и ПТГ с учетом уровня основных параметров фосфорно-кальциевого метаболизма.

### Методы регистрации исходов

Определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови проводилось методом ИФА-анализа при помощи тест-систем Euroimmun 25-OH Vitamin D ELISA фирмы Sunrise Bio-Rad, USA. Лаборатория участвует в международной программе внешнего контроля и стандартизации 25(OH)D в сыворотке крови (DEQAS, UK). Определение уровня ПТГ в сыворотке крови проводили методом хемилюминисцентного анализа с использованием оборудования Immulite 1000 фирмы Siemens, Germany. Определение основных биохимических параметров проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS – 380, Chima за исключением ионизированного кальция, который определялся с использованием ион-селективного анализатора EasyLyteCalcium Na/K/Ca/pH analyzer, USA.

### Этическая экспертиза

Проведение научно-исследовательской работы одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО «Тюменского государственного медицинского университета» Минздрава России. Выписка из протокола № 78 от 17.03.2018

### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS (версия 17.0). Числовые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Для сравнения количественных характеристик двух групп использовался критерий Стьюдента. Статистически значимым считали значения критериев соответствующие  $p < 0,05$

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования.

Для анализа фармакокинетических свойств колекальциферола с точки зрения эффективности и безопасности сформированы две группы обследуемых. Первую группу составили участники исследования с дефицитом ( $n=10$ ) витамина D, во вторую вошли пациенты с уровнем недостаточности ( $n=20$ ). В обеих группах преобладали лица женского пола (75% и 80 % соответственно). Средний возраст обследуемых в первой группе составил  $38,5 \pm 7$ , а во второй  $43,0 \pm 8$  лет. Всем участникам исследования проводилась коррекция низкого статуса витамина D в дозе 150 000 МЕ колекальциферола однократно.

### Основные результаты исследования

При изучении показателя эффективности, путем коррекции дефицита или недостаточности витамина D однократной дозой насыщения равной 150 000 МЕ, отмечался быстрый рост концентрации 25(OH)D в обеих исследуемых группах. Пик максимального значения для больных с дефицитом установился на 14 сутки от момента приема

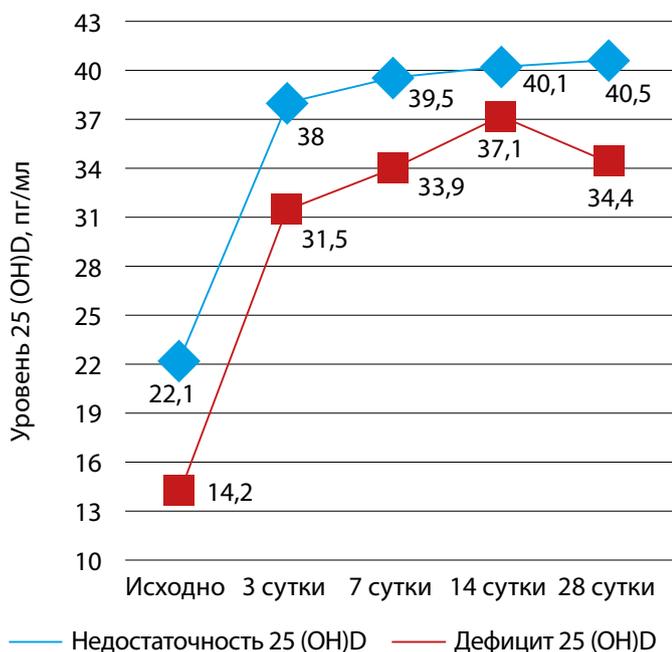


Рисунок 1. Динамика 25(OH)D (нг/мл) на фоне приема колекальциферола 150 000 МЕ у пациентов с различным исходным уровнем витамина D

колекальциферола и составил  $37,1 \pm 6,28$  нг/мл, а для пациентов с исходной недостаточностью витамина D  $40,1 \pm 3,71$  нг/мл. Начиная с 3 дня от момента инициации терапии установлено постепенное почти линейное увеличение концентрации 25(OH)D, при этом его значение оставалось в пределах референсных значений на протяжении всего периода лечения. Максимальная концентрация кальцидиола зафиксирована на 28 сутки у пациентов с недостаточностью и составила  $40,5 \pm 2,75$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), а у пациентов с дефицитом витамина D на 14 сутки –  $37,1 \pm 10,4$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) с постепенным падением к 28 дню до  $34,4 \pm 7,83$

нг/мл ( $p < 0,05$ ), что диктует необходимость пролонгации лечения у данной категории пациентов (Рисунок №1).

При исследовании уровня 25(OH)D у пациентов с дефицитом и недостаточностью витамина D установлено, что уровень кальцидиола был статистически значимо выше после лечения колекальциферолом по сравнению с исходными данными до лечения ( $p < 0,05$ ). Эти результаты позволяют сделать вывод о высокой эффективности назначения применяемой схемы лечения у пациентов с исходно низким статусом витамина D.

Оценивая установленные критерии безопасности в каждой контрольной точке, отмечена характерная фармакокинетическая тенденция снижения уровня ПТГ к 7 суткам, с последующим небольшим подъёмом к 14 суткам, оставаясь при этом в пределах нормативных референсных значений до конца наблюдательного периода. Схожая тенденция получена при исследовании уровня щелочной фосфатазы в обеих группах. При исследовании уровня сывороточного креатинина отмечается его отчётливая вариация в пределах нормативных значений, что составляет от 78,8 до 85 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) в группе с дефицитом витамина D и от 82,6 до 88,4 мкмоль/л в группе с недостаточностью ( $p < 0,05$ ). Не выявлено значимых лабораторных изменений при исследовании общего кальция ( $\geq 2,6$  ммоль/л), кальция ионизированного ( $\geq 1,3$  ммоль/л) и неорганического фосфора ( $\geq 1,4$  ммоль/л) в обеих группах на протяжении всего периода лечения ( $p < 0,05$ ). Итак, значимых лабораторных изменений основных параметров фосфорно-кальциевого метаболизма отмечено не было, как в группе до лечения, так и в контрольной точке после него. Также выявлено отсутствие статистически значимых различий в лабораторных параметрах (кальций общий, кальций ионизированный, фосфор неорганический, креатинин, щелочная фосфатаза, ПТГ) в группах с дефицитом и недостаточностью витамина D (Таб. 1)

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей у пациентов с дефицитом и недостаточностью витамина D на фоне приема колекальциферола в дозировке 150 000 МЕ

Динамика лабораторных параметров на фоне приема колекальциферола 150.000 МЕ у пациентов с дефицитом 25(OH)D, нг/мл			
Показатель	Дефицит 25(OH)D		p1-2
	до лечения1	после лечения2	
Са общий, ммоль/л	$2,37 \pm 0,09$	$2,38 \pm 0,09$	0,937
Са ионизированный, ммоль/л	$1,24 \pm 0,04$	$1,22 \pm 0,04$	0,725
Ph неорганический, ммоль/л	$0,94 \pm 0,15$	$1,07 \pm 0,14$	0,530
Креатинин, мкмоль/л	$81,0 \pm 8,88$	$85,0 \pm 10,1$	0,767
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$71,7 \pm 18,6$	$67,6 \pm 15,4$	0,866
ПТГ, нг/мл	$41,7 \pm 15,8$	$28,2 \pm 8,9$	0,461
Динамика лабораторных параметров на фоне приема колекальциферола 150.000 МЕ в группе лиц с недостаточностью 25(OH)D, нг/мл			
Са общий, ммоль/л	$2,35 \pm 0,05$	$2,35 \pm 0,04$	1,000
Са ионизированный, ммоль/л	$1,21 \pm 0,02$	$1,21 \pm 0,02$	1,000
Ph неорганический, ммоль/л	$0,97 \pm 0,12$	$1,00 \pm 0,12$	0,862
Креатинин, мкмоль/л	$84,4 \pm 7,80$	$85,7 \pm 6,12$	0,897
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$67,3 \pm 16,9$	$61,8 \pm 13,9$	0,805
ПТГ, нг/мл	$42,6 \pm 17,7$	$28,4 \pm 8,05$	0,469

**Нежелательные явления**

За весь период проведения исследования нежелательных явлений зарегистрировано не было.

**ОБСУЖДЕНИЕ****Резюме основного результата исследования**

Установлена эффективность и безопасность дотации однократной дозы насыщения колекальциферола.

**Обсуждение основного результата исследования**

Исследование фармакокинетики колекальциферола расширило представление о его использовании в реальной клинической практике. Опираясь на результаты собственного наблюдения можно установить, что алгоритм применения колекальциферола в однократных, болюсных, лечебных дозах продемонстрировал свою клинко-лабораторную эффективность и безопасность, для компенсации дефицита и недостаточности витамина D, что соотносится с международным опытом последних лет [11,12,14]. Наша гипотеза состояла в том, что дотация высокой дозы кальциферола не только адекватно скорректирует низкий статус витамина D, но и не продемонстрирует отрицательного влияния на основные параметры фосфорно-кальциевого метаболизма, что соотносится с литературными данными [3,5] и результатами собственного исследования.

**Ограничения исследования**

Основным ограничением нашего исследования является маленький объем выборки, отсутствие сравнения с другими схемами лечения по заданным критериям, отсутствие групп контроля.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализируя данные исследований последних лет, отмечена тенденция по изучению высоких доз витамина D и их влияния не только на костную ткань [14], но и на другие органы и системы [15-19] организма человека. Дозы, использованные в этих исследованиях, варьировались от 50 000 до 400 000 МЕ, а период наблюдения от 28 дней, до нескольких лет. Согласно полученным результатам, колекальциферол в виде однократной болюсной дозы 150 000 МЕ продемонстрировал свою фармакокинетическую эффективность и безопасность в реальной клинической практике. Способ однократного применения, возможно, повысит приверженность к лечению, что благоприятно отразится на качестве жизни пациентов. Наш опыт может явиться стимулом для активного изучения и применения более высоких доз витамина D, в том числе и для профилактики сердечно-сосудистых, бронхолегочных, желудочно-кишечных, онкологических и других заболеваний.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Источники финансирования.** Проведение исследования и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES**

- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(3):266-281. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- Mithal A. Treatment of vitamin D deficiency. Endocrine case management. In: Proceedings of ICE/ENDO 2014 Meeting. Chicago, USA; 2014. p. 37-39
- Scragg R, Waayer D, Stewart AW, et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2016;164:318-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.010>
- Medicine Io. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. 1132 p.
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы Эндокринологии. - 2016. - Т. 62. - №4. - С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
- Schleck M-L, Souberbielle J-C, Jandrain B, et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel Study to Evaluate the Dose-Response of Three Different Vitamin D Treatment Schemes on the 25-Hydroxyvitamin D Serum Concentration in Patients with Vitamin D Deficiency. *Nutrients.* 2015;7(7):5413-5422. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7075227>
- Meekins ME, Oberhelman SS, Lee BR, et al. Pharmacokinetics of daily versus monthly vitamin D3 supplementation in non-lactating women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014;68(5):632-634. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.278>
- Ilahi M, Armas LAG, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2008;87(3):688-691. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.688>
- Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, et al. Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: A randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2012;27(1):170-176. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.524>
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2018;6(11):847-858. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30265-1)
- Khaw K-T, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2017;5(6):438-447. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30103-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30103-1)
- Dudenkova DV, Yawn BP, Oberhelman SS, et al. Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50 ng/mL: A 10-Year Population-Based Study. *Mayo Clin. Proc.* 2015;90(5):577-586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.02.012>
- Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern. Med. Rev.* 2008;13(1):6-20.
- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007;158:1-235
- Leidig-Bruckner G, Roth HJ, Bruckner T, et al. Are commonly recommended dosages for vitamin D supplementation too low? Vitamin D status and effects of supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels—an observational study during clinical practice conditions. *Osteoporos. Int.* 2010;22(1):231-240. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1214-5>

16. Scragg R, Waayer D, Stewart AW, et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016;164:318-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.010>
17. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study. *JAMA Cardiology*. 2017;2(6):608. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175>
18. Scragg R, Khaw K-T, Toop L, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk. *JAMA Oncology*. 2018;4(11):e182178. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2178>
19. Soe HHK, Abas ABL, Than NN, et al. Vitamin D supplementation for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010858.pub2>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор, [**Liudmila A. Suplotova**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: [suplotovala@mail.ru](mailto:suplotovala@mail.ru)

\***Авдеева Валерия Александровна** [**Valeria A. Avdeeva**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8642-9435>;  
eLibrary SPIN: 3215-0880; e-mail: [dr.avdeeva@yahoo.com](mailto:dr.avdeeva@yahoo.com)

**Пигарова Екатерина Александровна**, к.м.н. [**Ekaterina A. Pigarova**, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: [kpigarova@gmail.com](mailto:kpigarova@gmail.com)

**Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор, [**Liudmila Y. Rozhinskaya**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: [lrozhinskaya@gmail.com](mailto:lrozhinskaya@gmail.com)

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 12.05.2019. Одобрена к публикации: 26.06.2019.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Комплексная оценка фармакокинетики однократной болюсной дозы колекальциферола с точки зрения эффективности и безопасности. // Остеопороз и остеопатии. — 2019. — Т. 22. — №1. — С.4-9 doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10209>

### TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. Comprehensive assessment of the pharmacokinetic properties of a single bolus dose of colecalciferol in terms of efficacy and safety. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10209>