

## АЛГОРИТМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА ДЛЯ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ D-ГИПОВИТАМИНОЗА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Якубова Л. В., Снежицкий В. А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Цель работы – проанализировать литературные и собственные данные по назначению холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза при артериальной гипертензии (АГ) с учетом факторов риска и комбинированной антигипертензивной терапии. Результаты анализа литературных данных и выполненного нами проспективного, контролируемого, рандомизированного, сравнительного, одноцентрового клинического исследования 173 пациентов с АГ II степени с приемом холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки на протяжении 3, 6 и более месяцев позволили предложить алгоритмы назначения холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза при АГ.*

**Ключевые слова:** витамин D, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, тиазидные диуретики, кальций, фосфор, дислипидемия.

**Для цитирования:** Якубова, Л. В. Алгоритмы назначения холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза при артериальной гипертензии / Л. В. Якубова, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 4. С. 436-444. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-4-436-444>.

### Введение

Результаты клинических исследований с оценкой эффективности приема препаратов витамина D по снижению артериального давления (АД) неоднозначны, кроме того, только в единичных исследованиях оценивался сочетанный прием антигипертензивных препаратов и витамина D. В нескольких мета-анализах рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований продемонстрировано достоверное снижение как САД (-6,2 (-12,32; -0,04) мм рт. ст.), так и ДАД (-3,1 (-5,5; -0,6) мм рт. ст.) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при приеме препаратов витамина D по сравнению с плацебо [1, 2, 3], в других установлено снижение только ДАД (-1,31, 95% ДИ -2,28 – -0,34 мм рт. ст.,  $p=0,01$ ) [4] либо только САД [2]. Наибольший эффект по снижению САД (на 14 мм рт. ст. по сравнению с плацебо) описан на фоне однократного применения эргокальциферола в дозе 100 000 МЕ [5]. В другом исследовании при однократном применении холекальциферола в дозе 100 000 и 200 000 МЕ через 8 недель получено достоверное снижение САД в сравнении с группой плацебо [6]. Прием холекальциферола в дозе 3000 МЕ/день на протяжении 20 недель в зимний период показал достоверное снижение САД/ДАД -4/-3 мм рт. ст., по данным суточного мониторирования АД (СМАД) в подгруппе пациентов с АГ с исходным дефицитом витамина D [7]. В то же время при приеме витамина D<sub>3</sub> в дозе 2800 МЕ/день на протяжении 8 недель не получено достоверного снижения АД, по данным СМАД [8].

К настоящему времени раскрыт ряд механизмов влияния витамина D на АД, прежде всего через функцию эндотелия, ремоделирование сосудов и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Вместе с тем результаты клинических исследований, оценивающих влияние приема препаратов витамина D на функцию эндотелия, остаются неоднозначными, отдельные же из

них подчеркивают, что улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) происходит в большей степени у лиц с наименьшим уровнем 25-гидрокси-витамина D (25(OH)D) в крови [9]. Вместе с тем улучшение функции эндотелия установлено в ряде исследований с применением высоких доз холекальциферола: 300 000 МЕ/месяц на протяжении 3 месяцев у здоровых лиц и в дозе 60 000 МЕ/месяц на протяжении 4 месяцев у афро-американцев [10, 11]. У пациентов после инсульта и у лиц с сахарным диабетом (СД) улучшение ЭЗВД произошло через 2 и 4 месяца при однократном использовании эргокальциферола в дозе 100 000 МЕ [6, 5]. В то время как у женщин, находящихся в постменопаузе, прием 2500 МЕ витамина D<sub>3</sub> на протяжении 4 месяцев [12] и ежедневный прием витамина D в дозе 4000 МЕ на протяжении 3 месяцев [13], по результатам обоих исследований, не привел к достоверному изменению ЭЗВД.

Крайне мало исследований с оценкой влияния антигипертензивных препаратов на уровень витамина D. По результатам клинического исследования прием постменопаузальными женщинами гидрохлортиазида в дозе 50 мг/сутки привел к снижению уровня 1,25-дигидрокси-витамина D в крови и повышению уровней 25(OH)D и 24,25-дигидроксивитамина D [14].

**Цель данной работы** – проанализировать литературные и собственные данные по назначению холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза при АГ с учетом факторов риска и комбинированной антигипертензивной терапии.

### Результаты и обсуждение

В публикациях ранее нами приводилось детальное описание результатов проспективного, контролируемого, рандомизированного, сравнительного, одноцентрового клинического исследования пациентов с эссенциальной АГ II степени с оценкой обеспеченности организма

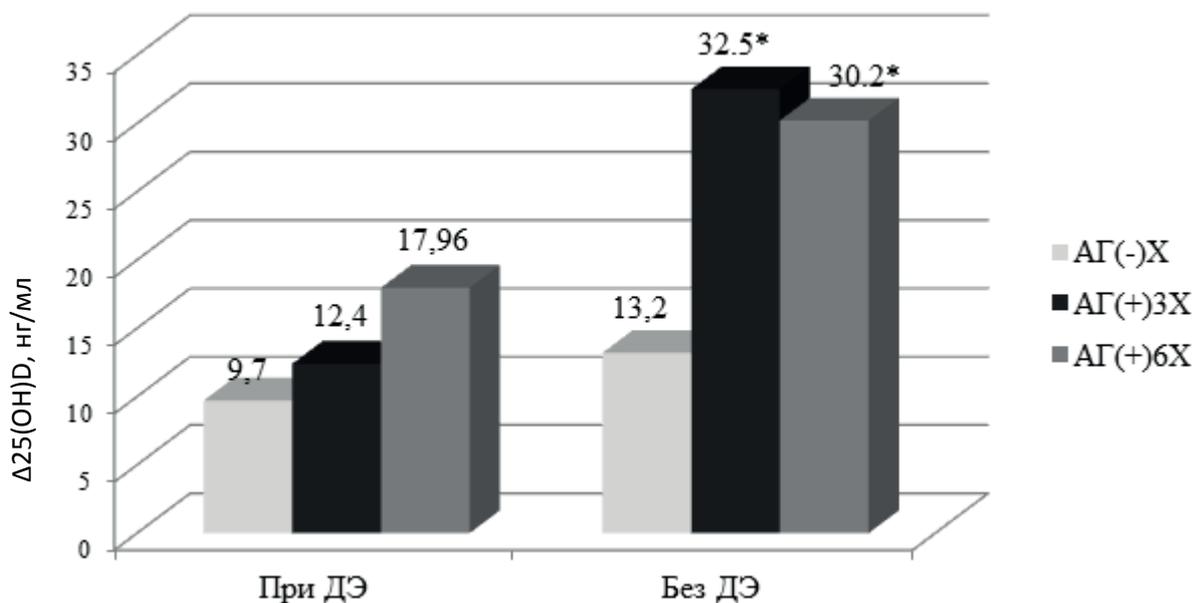
витамином D [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Отбор пациентов по государственной научно-технической программе, подпрограмме «Сердце и сосуды», № гос. регистрации 20131763 проводился методом одномоментного исследования, в которое были включены 173 пациента с АГ II степени (141 женщина и 32 мужчины). По мере включения в исследование был сформирован алфавитный список и каждому второму пациенту, независимо от исходного уровня 25(OH)D в крови, в дополнение к антигипертензивной терапии был рекомендован прием витамина D в виде лекарственного средства холекальциферол (препарат «Аквадетрим», Медана Фарма С.А., Польша) в суточной дозе 2000 МЕ/сутки на протяжении 3 месяцев – группа АГ(+3)X (n=78). Прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки на протяжении 6 месяцев продолжили 20 пациентов – группа АГ(+6)X, от 6,5 до 12 месяцев (в среднем  $8,7 \pm 2,1$  месяца) – 9 пациентов. Через 3 и 6 месяцев пациентам проводилось определение уровня витамина D в крови, а также кальция (Ca), фосфора (P) в крови и моче. Повторное полное обследование выполнялось через 12 месяцев и позднее (в среднем  $15,8 \pm 1,8$  месяца).

Результаты обследований сравнивались при разделении на группы АГ(-)X (n=76) и АГ(+X) (n=78). При повторном обследовании в обеих группах произошло снижение как САД, так и ДАД, при этом в группе АГ(+X) снижение САД было ниже ( $-16,6 \pm 18,8$  мм рт. ст.;  $p=0,005$ ), чем в группе АГ(-)X ( $-8,9 \pm 14,7$  мм рт. ст.). Целевых значений САД по результатам офисного измерения АД достигли 63,5% пациентов в группе АГ(-)X и 79,5% в группе АГ(+X) ( $p=0,03$ ), це-

левых значений ДАД достигли 89,5 и 88,4%, соответственно.

Механизмы снижения АД при повышении уровня витамина D в крови при терапии с применением холекальциферола нами описаны в публикациях ранее [17, 15, 21, 18, 20]. По ЭЗВД группы исходно не различались, после проведенной терапии повышение ЭЗВД произошло только в группе АГ(+X) (исходно 12,2 (-1,8; 26,8)%; повторно 18,0 (-1,5; 37,9)%,  $p<0,05$ ) и в этой группе не выявлено резко выраженного нарушения ЭЗВД. В группе АГ(+X) уровень нитратов/нитритов (NOx) в крови достоверно повысился и стал выше ( $p=0,025$ ), чем в группе АГ(-)X. Нами установлено, что достоверное влияние на повышение уровня витамина D в крови оказывает функция эндотелия сосудов ( $F=9,1$ ;  $p=0,003$ ). Как представлено на рисунке 1, при отсутствии вазомоторной дисфункции эндотелия (ДЭ – ЭЗВД $>12\%$ ) динамика уровня 25(OH)D в крови была достоверно выше ( $p<0,05$ ) как через 3 месяца, так и через 6 месяцев (и более) приема холекальциферола, по сравнению с пациентами, получавшими холекальциферол аналогичными курсами, но имеющими ДЭ. Таким образом, при отсутствии вазомоторной ДЭ у пациентов с АГ II степени увеличение уровня витамина D в крови в ответ на терапию холекальциферолом в дозе 2000 МЕ/сутки будет выше, чем у лиц с ДЭ.

Данные ряда исследований [22, 23, 24, 25] указывают, что нарушения Ca-P обмена могут быть вовлечены в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Витамин D регулирует Ca-P обмен в организме, соответственно, при компенсации D-дефицита у лиц с АГ важен мониторинг Ca и P. Результаты



Примечание – \* – при  $p<0,05$  по сравнению с аналогичными подгруппами при дисфункции эндотелия (ДЭ)

Рисунок 1. – Изменения уровня 25 (OH) D в крови в группах с разной длительностью приема холекальциферола при наличии дисфункции эндотелия и без таковой

Figure 1. – Changes in the level of 25 (OH) D in the blood in groups with different durations of receiving cholecalciferol with and without endothelial dysfunction

оценки уровней Са, Р в крови и моче в группах с разным режимом приема холекальциферола детально описаны нами в публикациях ранее [26, 21]. При приеме холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки не произошло достоверного изменения уровней Са, Р в крови и моче ни через 3 месяца, ни через 6 месяцев и более. Вместе с тем нами показано, что прием диуретиков влияет на динамику уровня Са в моче ( $F=5,7$ ;  $p=0,02$ ). При сочетанном приеме холекальциферола и диуретика в течение 3 месяцев динамика уровня Са в моче отрицательная:  $-4,9$  ( $-10,7$ ;  $0,86$ ) ммоль/л, т. е. выведение Са с мочой уменьшается. Прием тиазидных/тиазидоподобных диуретиков влияет на динамику соотношения Са мочи/Са крови ( $F=6,8$ ;  $p=0,01$ ) и  $\Delta\text{Ca}/\text{P}$  крови ( $F=4,5$ ;  $p=0,04$ ). Достоверного влияния антигипертензивных препаратов других групп на выделение Са с мочой не установлено [21].

Нами была отмечена взаимосвязь выделения Са с мочой с таким фактором риска АГ, как отягощенная наследственность по ССЗ, которая расценивалась при указании пациентами на раннее развитие ССЗ у родителей и смертность от ССЗ близких родственников в возрасте для мужчин – до 55 лет, для женщин – до 65 лет ( $F=5,06$ ,  $p=0,03$ ). Как представлено на рисунке 2, при отягощенной наследственности наблюдалась положительная динамика уровня Са в моче как у принимавших холекальциферол 3 месяца  $1,03$  ( $-0,20$ ;  $1,9$ ), так и у принимавших его 6 месяцев и более  $1,16$  ( $-0,26$ ;  $2,4$ ) ммоль/л. В то время как у лиц без отягощенной наследственности в анамнезе динамика уровня Са в моче при терапии холекальциферолом отрицательная. Наиболее отрицательной динамика Са в моче была у лиц, принимавших холекальциферол 3 месяца:  $-2,77$  ( $-3,1$ ;  $0,1$ ) ммоль/л ( $p=0,03$ ). Таким образом, при

отягощенной наследственности вероятность развития кальциурии возрастает.

Имелись различия по динамике уровня Р в моче. Так, наибольший прирост уровня Р в моче отмечен у лиц, получавших холекальциферол на протяжении 3 месяцев, в то время как в группе АГ(+6)Х содержание Р в моче практически не изменилось. При сочетанном приеме холекальциферола и диуретика выделение Р с мочой наибольшее –  $\Delta\text{P}=12,2$  ( $5,6$ ;  $18,8$ ) ммоль/л и большее ( $p=0,01$ ), чем при терапии холекальциферолом, без приема диуретика. Достоверного влияния антигипертензивных препаратов других групп на динамику выделения Р с мочой не установлено. По динамике уровня Р в моче достоверные различия были у пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ между группой АГ(+3)Х и группой АГ(+6)Х, где динамика составила  $6,05\pm 11,18$  и  $-6,48\pm 7,7$  ( $p=0,04$ ), соответственно. Таким образом, у пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ требуется контроль уровня Р в моче через 3 месяца приема холекальциферола.

Детальный анализ влияния приема диуретика (гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг и выше, либо индапамид 1,5 мг и выше) в составе комбинированной (с рамиприлом или лозартаном) антигипертензивной терапии с холекальциферолом на уровень АД, витамина D в крови, функцию эндотелия опубликован ранее [20]. Следует отметить, что пациенты с АГ II степени были разделены на 4 группы:

- группа ( $n=52$ ) Д(-)Х(-) – не принимавшие ни диуретик в составе комбинированной антигипертензивной терапии, ни холекальциферол для коррекции уровня витамина D в организме;
- группа ( $n=47$ ) Д(-)Х(+), – не принимавшие диуретик, но получавшие холекальциферол 2000 МЕ/сутки ежедневно;

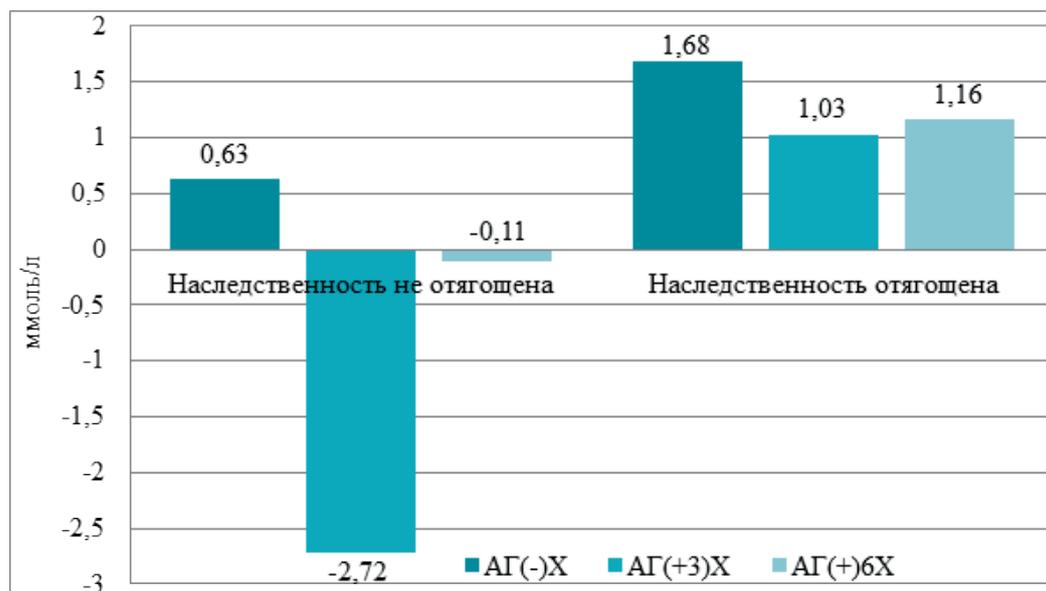


Рисунок 2. – Динамика уровня Са в моче в группах обследованных в зависимости от отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям

Figure 2. – Dynamics of Ca in urine in groups surveyed, depending of the family history of cardiovascular disease

- группа (n=24) D(+X(-) – не принимавшие холекальциферол, но получавшие диуретик в составе комбинированной антигипертензивной терапии;

- группа (n=31) D(+X(+)) – принимавшие и диуретик, и холекальциферол 2000 МЕ/сутки.

Как представлено на рисунке 3, группы исходно не различались по уровню витамина D в крови ( $p > 0,05$  во всех случаях). В конце наблюдения уровень витамина D в крови повысился ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным в группах D(-)X(+) и D(+X(+)) и стал наибольшим в группе D(-)X(+) ( $p < 0,05$  по сравнению со всеми группами сравнения). Оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови достигли 92% пациентов в группе D(-)X(+) и 79,3% – в группе D(+X(+)).

В группе D(-)X(+)  $\Delta 25(OH)D$  была максимальной – 27,5 (6,2; 48,8) нг/мл и достоверно большей, чем в группах сравнения: в группе D(-)X(-)  $\Delta 25(OH)D = 10,9$  (-0,43; 18,7) нг/мл ( $p = 0,0009$ ); в группе D(+X(-)  $\Delta 25(OH)D = 10,5$  (0,7; 19,6) нг/мл ( $p = 0,02$ ); в группе D(+X(+))  $\Delta 25(OH)D = 15,3$  (7,6; 22,5) нг/мл ( $p = 0,004$ ). Установлено, что прием диуретиков влияет на динамику 25(OH)D в крови ( $F = 3,13$ ;  $p = 0,00004$ ) и на его уровень ( $F = 11,8$ ;  $p = 0,0009$ ) – при приеме диуретиков как уровень 25(OH)D в крови, так и его динамика достоверно ниже, чем без их приема.

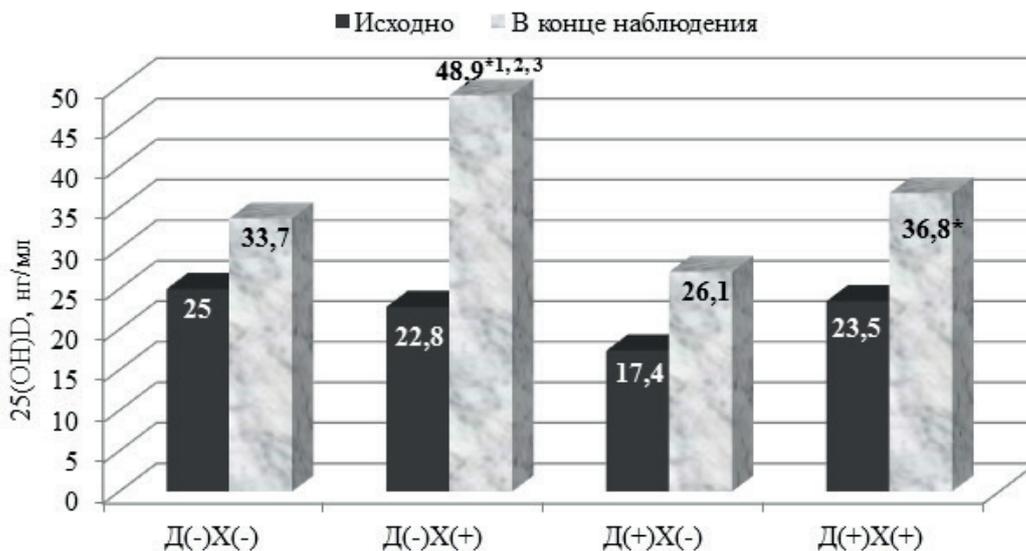
На фоне проводимой терапии во всех группах произошло достоверное снижение как САД, так и ДАД по сравнению с их исходными значениями ( $p < 0,05$  во всех случаях). В конце наблюдения группы не различались по уровню САД, ДАД ( $p > 0,05$  во всех случаях), при этом в группе D(+X(+)) значение отрицательной динамики как САД, так и ДАД было максимальным (-30,0

(-40,0; 10,0) и -10,0 (-20,0; 0,0) мм рт. ст. соответственно), достоверно отличалось от аналогичного показателя во всех остальных группах ( $p < 0,04$ ).

Регрессионные уравнения достоверны для зависимых  $\Delta ДАД$  ( $R^2 = 0,49$ ;  $F(4,125) = 30,4$ ;  $p < 0,000001$ ) и  $\Delta САД$  ( $R^2 = 0,21$ ;  $F(2,101) = 13,57$ ;  $p < 0,00001$ ), указывая, что как  $\Delta ДАД$ , так и  $\Delta САД$  зависят от сочетанного приема холекальциферола и диуретиков ( $b = -1,7$ ;  $p = 0,01$  и  $b = -6,8$ ;  $p = 0,000002$ ; соответственно).

Достоверное повышение ЭЗВД и NOx в крови после проведенной терапии произошло только в группе D(+X(+)), при этом динамика ЭЗВД в этой группе была выше ( $p < 0,05$ ), чем в группах D(-)X(-) и D(-)X(+). Уравнение регрессии для зависимой  $\Delta NOx$  в крови достоверно ( $R^2 = 0,62$ ;  $F(6,119) = 31,79$ ;  $p < 0,00001$ ) и указывает, что при сочетанном приеме холекальциферола и диуретиков динамика уровня NOx в крови будет положительной ( $b = 1,38$ ;  $p = 0,02$ ), т. е. продукция NO эндотелием сосудов станет повышаться.

С учетом полученных данных нами предложен алгоритм назначения холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза при АГ с учетом факторов риска и антигипертензивной терапии, представленный на схеме 1. При разделении обследованных с АГ на подгруппы в зависимости от приема иАПФ (либо АРА), АКК, БАБ в сочетании с холекальциферолом или без него нами не получено столь убедительных и достоверных доказательств влияния других групп антигипертензивных препаратов на динамику 25(OH)D в крови и его уровень, САД либо ДАД, как при сочетанном использовании диуретика и холекальциферола [18].



Примечание – \* – при  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными; 1 – при  $p < 0,05$  по сравнению с группой D(-)X(-); 2 – при  $p < 0,05$  по сравнению с группой D(+X(-); 3 – при  $p < 0,05$  по сравнению с группой D(+X(+))

**Рисунок 3. – Уровень витамина D в крови в группах с приемом диуретика (D+) и холекальциферола (X+), а также без приема диуретика (D-) и холекальциферола (X-) при комбинированной антигипертензивной терапии исходно и в конце наблюдения**

**Figure 3. – Vitamin D level in blood in groups with diuretic (D+) and cholecalciferol (Ch+), and without diuretic (D-) and cholecalciferol (Ch-) with combined antihypertensive therapy at baseline and at the end of observation**

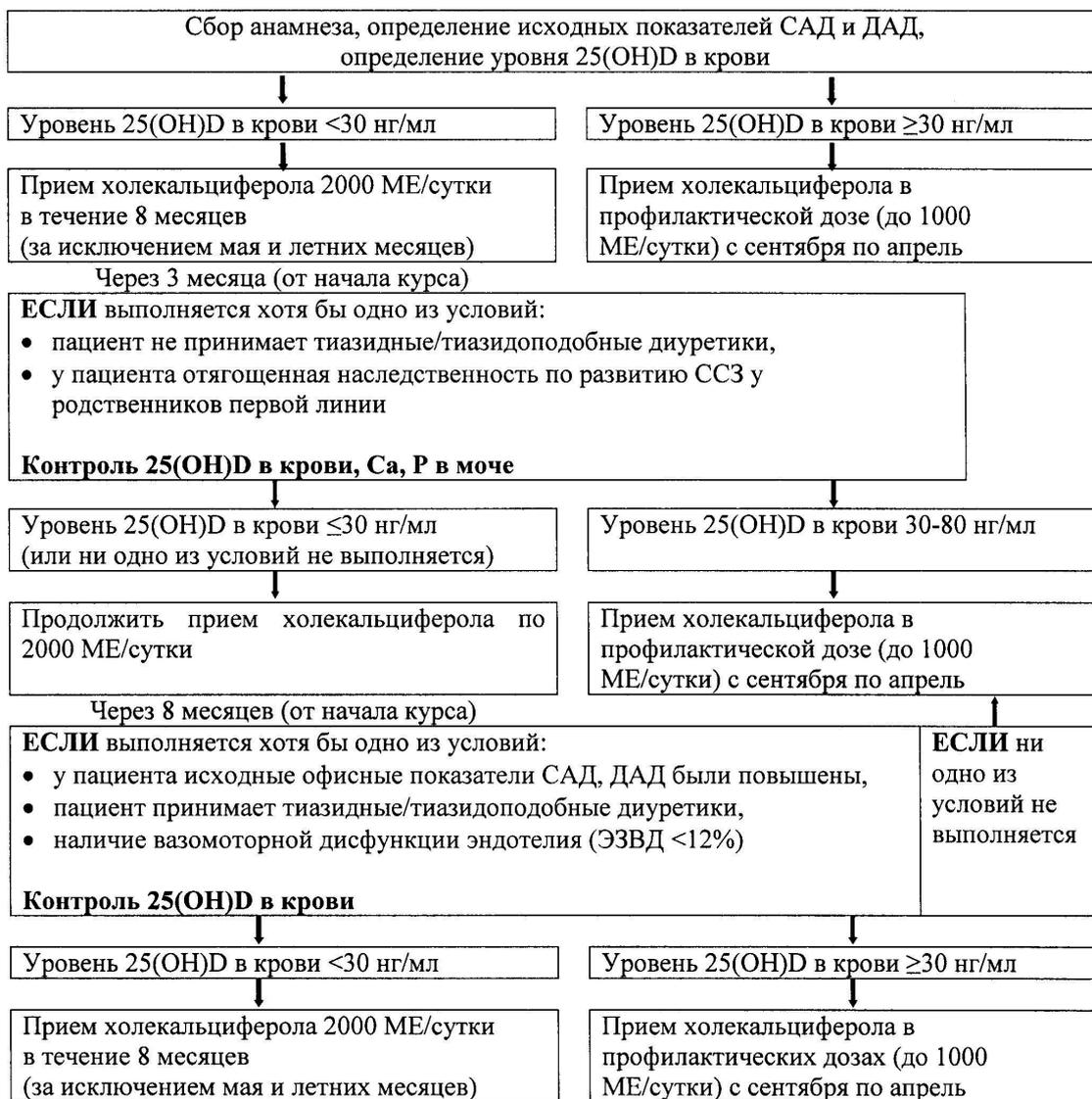


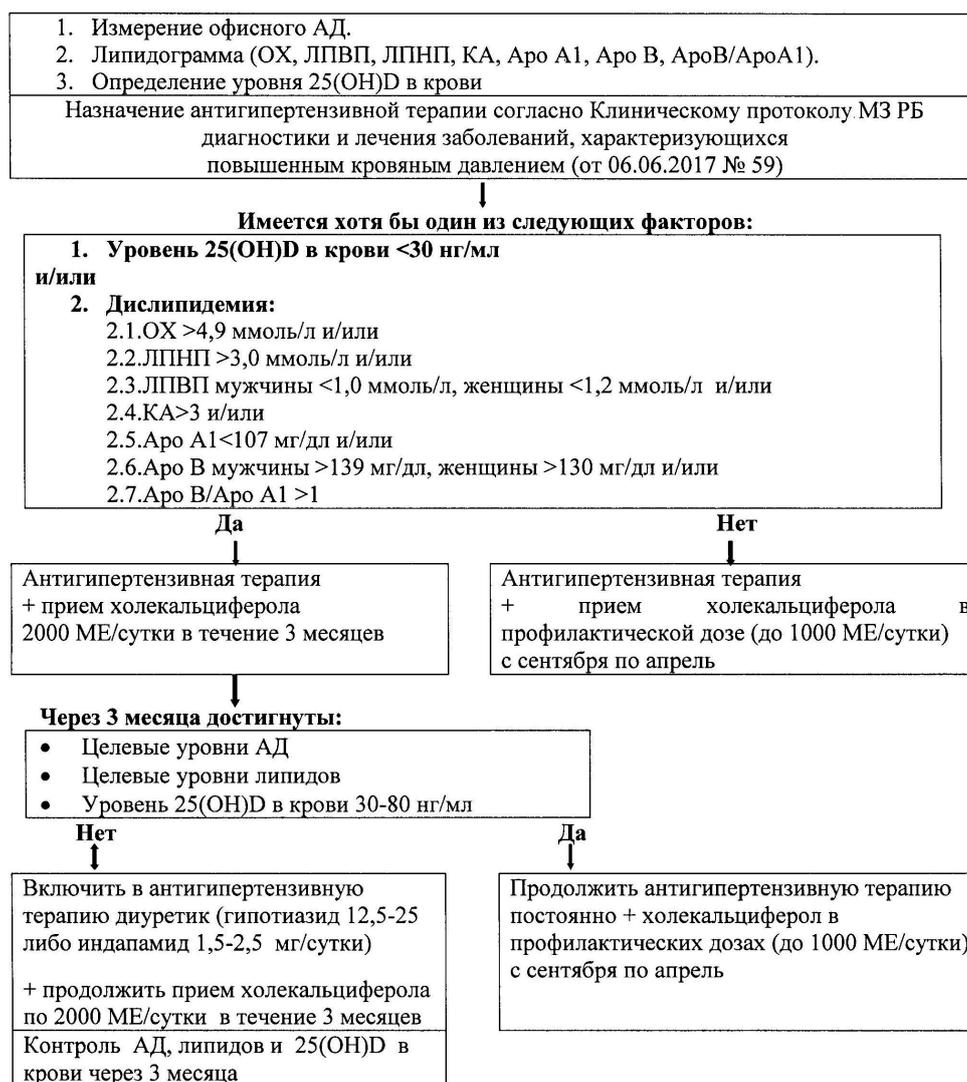
Схема 1. – Алгоритм назначения холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза при артериальной гипертензии с учетом факторов риска и антигипертензивной терапии

Scheme 1. – The algorithm for the appointment of cholecalciferol for the treatment and prevention of D-hypovitaminosis in arterial hypertension, taking into account risk factors and antihypertensive therapy

Данные исследований с оценкой влияния препаратов витамина D на липидный профиль неоднозначны. Результаты мета-анализа, включившего 12 рандомизированных контролируемых исследований, показали суммарное увеличение уровня ЛПНП на 3,23 мг/дл (95% ДИ 0,55-5,90 мг/дл) в результате приема препаратов витамина D ( $p=0,02$ ), без статистически значимых связей с уровнями ОХ, ЛПВП, ТГ [27]. Важно то, что ежедневный прием холекальциферола имел место только в 4 из 12 исследований, в других же прием препаратов витамина D был либо однократным, либо один раз в две недели. Анализ Styrian Vitamin D Hypertension Trial (2011-2014) с выделением 163 участников с уровнем 25(ОН)D в крови <75 ммоль/л показал, что прием витамина D<sub>3</sub> в дозе 2800 МЕ/день на протяжении 8 недель оказывает неблагоприятное воздействие на липидный профиль, так как увеличивает уровень ОХ, разных фракций ТГ, аполипопротеина В (Апо В), фосфо-

липидов и АпоЕ [28]. В то же время в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании лица ( $n=56$ ) с нарушениями липидного обмена были рандомизированы на 2 группы, в которых дополнительно к статинам назначался: в одной ( $n=28$ ) – витамин D в дозе 2000 МЕ/сут, в другой ( $n=28$ ) – плацебо. Показатели липидограммы оценивались исходно, через 1, 3 и 6 месяцев лечения. В группе приема витамина D произошло повышение уровня 25(ОН)D ( $p<0,001$ ), а через 6 месяцев имелось достоверное снижение уровней ОХ и ТГ ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой, принимавшей плацебо [29]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном на здоровых лицах, ежедневный прием витамина D (1000 мг капсулы) на протяжении месяца показал достоверное положительное влияние на уровень ЛПВП [30].

Для оценки влияния приема холекальциферола на уровень липидов крови включенные в



Примечание: ОХ – общий холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, КА – коэффициент атерогенности, Аро А1 – аполипопротеин А1, Аро В – аполипопротеин В.

**Схема 2. – Алгоритм назначения холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией**

*Scheme 2. – Cholecalciferol administration algorithm for the treatment and prevention of D-hypovitaminosis in patients with arterial hypertension and dyslipidemia*

анализ пациенты с АГ II степени (n=115) не принимали статины. Оптимального уровня 25(ОН)D в крови достигли 90,3% обследованных в группе АГ(+Х) и 80,5% – в группе АГ(-)Х. В группе АГ(+Х) достоверно (p=0,049) снизился уровень ЛПНП. В обеих группах было снижение (p<0,0001) уровня Аро А1 и повышение коэффициента Аро В/Аро А1 по сравнению с исходным, однако Δ Аро А1 и Δ Аро В/Аро А1 были меньшими в группе АГ(+Х).

Для оценки влияния уровня 25(ОН)D в крови, его динамики, а также дополнительного приема холекальциферола на уровень липидов в крови обследованных нами выполнен регрессионный анализ прямым пошаговым методом, результаты которого детально описаны ранее [16]. Учитывались следующие независимые переменные, которые включены в модель: возраст, прием и длительность приема холекальциферола, индекс массы тела, САД, ДАД, уровень 25(ОН)D, ОХ, ЛПНП, ЛПВП,

ТГ, Аро А1, Аро В. Были получены статистически значимые регрессионные модели для зависимых переменных: ОХ, ЛПВП, ΔЛПВП, коэффициента атерогенности, Аро А1, ΔАро А1, Аро В, соотношения Аро В/Аро А1, в каждой из которых влияние уровня витамина D в крови было достоверным и позволило сделать правомерное заключение, что применение холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки на протяжении от 3 до 9 месяцев пациентами с АГ, сопровождающееся стабильно оптимальным уровнем 25-гидрокси-витамина-D в крови, достоверно влияет на повышение уровня ЛПВП, Аро А1, а также на динамику этих показателей и снижение уровней ОХ, ЛПНП, Аро В и КА, Аро В/Аро А1 (p<0,05 во всех случаях) [16]. С учетом полученных данных нами предложен алгоритм назначения холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза у пациентов с АГ и дислипидемией, представленный на схеме 2.

**Выводы**

Таким образом, анализ литературных и собственных данных по назначению холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза убедительно свидетельствует о необходимости оценки обеспеченности организма

**Литература**

1. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis / A. Burgaz [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29, iss. 4. – P. 636-645. – doi: 10.1097/HJH.0b013e32834320f9.
2. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks / J. P. Forman [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. 779-785. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00659.
3. Witham, M. D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis / M. D. Witham, M. A. Nadir, A. D. Struthers // *Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 27, iss. 10. – P. 1948-1954. – doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f075b.
4. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? / S. K. Kunutsor [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 2014. – Vol. 29, iss. 1. – P. 1-14. – doi: 10.1007/s10654-013-9874-z.
5. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels / J. A. Sugden [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2008. – Vol. 25, iss. 3. – P. 320-325. – doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02360.x.
6. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial / M. D. Witham [et al.] // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53, iss. 10. – P. 2112-2119. – doi: 10.1007/s00125-010-1838-1.
7. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: A randomized, placebo-controlled trial / T. Larsen [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 25, iss. 11. – P. 1215-1222. – doi: 10.1038/ajh.2012.111.
8. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: A randomized controlled trial / S. Pilz [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65, iss. 6. – P. 1195-1201. – doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05319.
9. Banerjee, D. Effect of Vitamin D on Endothelial Function and Blood Pressure / D. Banerjee, D. J. Goldsmith // *Cardio-Renal Clinical Challenges* / eds: D. J. A. Goldsmith, A. Covic, J. Spaak. – London, 2015. – Ch. 10. – P. 99-105.
10. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects / O. Tarcin [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – Vol. 94, iss. 10. – P. 4023-4030. – doi: 10.1210/jc.2008-1212.
11. Vitamin D3 supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilation in overweight African-American adults / R. A. Harris [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 24, iss. 5. – P. 557-562. – doi: 10.1038/ajh.2011.12.
12. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk / A. D. Gepner [et al.] // *PLOS One*. – 2012. – Vol. 7, iss. 5. – P. e36617. – doi: 10.1371/journal.pone.0036617.
13. Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected patients: a randomized placebo- controlled trial / C. T. Longenecker [et al.] // *Antiviral Therapy*. – 2012. – Vol. 17, iss. 4. – P. 613-621. – doi: 10.3851/IMP1983.
14. Sowers, M. R. The relationship of 1,25-dihydroxyvitamin D and radial bone mass / M. R. Sowers, R. B. Wallace, B. W. Hollis // *Journal of Bone and Mineral*. – 1990. – Vol. 10, iss. 2. – P. 139-148.
15. Влияние на уровень 25-гидроксивитамина D и артериальное давление дополнительного приема холекальциферола при антигипертензивной терапии / Л. В. Янковская [и др.] // *Кардиология в Беларуси*. – 2015. – Т. 5, № 42. – С. 140-150.
16. Позитивные эффекты приема холекальциферола на уровень липидов плазмы крови у лиц с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2015. – Т. 3 (51). – С. 78-84.
17. Янковская, Л. В. Влияние приема холекальциферола на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у лиц с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, Л. В. Кежун, Н. С. Слободская // *Рецепт*. – 2016. – Т. 19, № 5. – С. 542-553.
18. Якубова, Л. В. Изменение активности ренина плазмы и функции эндотелия у лиц с артериальной гипертензией при терапии с включением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и холекальциферола / Л. В. Якубова, Л. В. Кежун, О. В. Семьякина-Глушковская // *Рецепт*. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 568-577.
19. Янковская, Л. В. Взаимосвязь уровня витамина D с активностью ренина плазмы у пациентов с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, В. И. Новогран // *Клиническая медицина*. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 803-809. – doi: http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-803-809.
20. Янковская, Л. В. Влияние приема холекальциферола и диуретиков в составе комбинированной антигипертензивной терапии на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у лиц с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, М. Н. Мамедов // *Кардиология*. – 2017. – Т. 57, № 8. – С. 34-39.
21. Влияние приема профилактических доз холекальциферола у лиц с артериальной гипертензией на показатели кальций-фосфорного обмена и восполнение уровня витамина D / Л. В. Янковская [и др.] // *Медицинские новости*. – 2015. – № 12. – С. 33-36.
22. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate / C. M. Shanahan [et al.] // *Circulation Research*. – 2011. – Vol. 109, iss. 6. – P. 697-711. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234914.
23. Fitzpatrick, L. A. Parathyroid hormone and the cardiovascular system / L. A. Fitzpatrick, J. P. Bilezikian, S. J. Silverberg // *Current Osteoporosis Reports*. – 2008. – Vol. 6, iss. 2. – P. 77-83.
24. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community / R. Dhingra [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 167, iss. 9. – P. 879-885. – doi:10.1001/archinte.167.9.879.

25. Spiegel, D. M. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets / D. M. Spiegel, K. Brady // *Kidney International*. – 2012. – Vol. 81, iss. 11. – P. 1116-1122. – doi: 10.1038/ki.2011.490.
26. Янковская, Л. В. Кальций-фосфорный обмен у женщин с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, С. А. Ляликов // *Кардиология в Беларуси*. – 2013. – Т. 5, № 30. – С. 74-85.
27. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Wang [et al.] // *Lipids in Health Disease*. – 2012. – Vol. 11. – P. 42. – doi: 10.1186/1476-511X-11-42.
28. Vitamin D supplementation and lipoprotein metabolism: a randomized controlled trial / V. Schwetz [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2018. – Vol. 12, iss. 3. – P. 588-596. – doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.079.
29. Effects of vitamin D on plasma lipid profiles in statin-treated patients with hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled trial / X. F. Qin [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2014. – Vol. 34, iss. 2. – P. 201-206. – doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.017.
30. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.017.
31. Tavakoli, F. Vitamin D supplementation and high-density lipoprotein cholesterol: a study in healthy school children / F. Tavakoli, K. Namakin, M. Zardast // *Iranian Journal of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 26, iss. 4. – P. e3311. – doi:10.5812/ijp.331.

### References

1. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2011;29(4):636-645. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834320f9.
2. Forman JP, Scott JB, Ng K, Drake BF, Suarez EG, Hayden DL, Bennett GG, Chandler PD, Hollis BW, Emmons KM, Giovannucci EL, Fuchs CS, Chan AT. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension*. 2013;61(4):779-785. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f075b.
3. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2009;27(10):1948-1954. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f075b.
4. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon. *European Journal of Epidemiology*. 2014;29(1):1-14. doi: 10.1007/s10654-013-9874-z.
5. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetic Medicine*. 2008;25(3):320-325. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02360.x.
6. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2010;53(10):2112-2119. doi: 10.1007/s00125-010-1838-1.
7. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: A randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Hypertension*. 2012;25(11):1215-1222. doi: 10.1038/ajh.2012.111.
8. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Gröbler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Treiber G, Drechsler C, Ó Hartaigh B, Obermayer-Pietsch B, Schwetz V, Aberer F, Mader J, Scharnagl H, Meinitzer A, Lerchbaum E, Dekker JM, Zittermann A, März W, Tomaschitz A. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: A randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65(6):1195-1201. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05319.
9. Banerjee D, Goldsmith D. Effect of Vitamin D on Endothelial Function and Blood Pressure. In: Goldsmith DJA, Covic A, Spaak J, eds. *Cardio-Renal Clinical Challenges*. London; 2015. Ch. 10; p. 99-105.
10. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogun AV, Yuksel M, Toprak A, Yazici D, Sancak S, Deyneli O, Akalin S. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(10):4023-4030. doi: 10.1210/jc.2008-1212.
11. Harris RA, Pedersen-White J, Guo DH, Stallmann-Jorgensen IS, Keeton D, Huang Y, Shah Y, Zhu H, Dong Y. Vitamin D3 supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilation in overweight African-American adults. *American Journal of Hypertension*. 2011;24(5):557-562. doi: 10.1038/ajh.2011.12.
12. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One*. 2012;7(5):e36617. doi: 10.1371/journal.pone.0036617.
13. Longenecker CT, Hileman CO, Carman TL, Ross AC, Seydafkan S, Brown TT, Labbato DE, Storer N, Tangpricha V, McComsey GA. Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled trial. *Antiviral Therapy*. 2012;17(4):613-621. doi: 10.3851/IMP1983.
14. Sowers MR, Wallace RB, Hollis BW. The relationship of 1,25-dihydroxyvitamin D and radial bone mass. *Journal of Bone and Mineral*. 1990;10(2):139-148.
15. Yankouskaya L, Snezhitskiy V, Povorozyuk V, Lyalikov S. Vliyanie na uroven 25-gidroksivitaminu D i arterialnoe davlenie dopolnitelnogo priema holekalciferola pri antipertenzivnoj terapii [Effect of supplemental intake of cholecalciferol on the level of 25-hydroxyvitamin D and blood pressure in antihypertensive therapy]. *Kardiologija v Belarusi* [Cardiology in Belarus]. 2015;5(42):140-150. (Russian).
16. Yankouskaya LV, Snezhitskiy VA, Lyalikov SA, Pludowski P, Semyachkina-Glushkovskaya OV. Pozitivnye jeffekty priema holekalciferola na uroven lipidov plazmy krovi u lic s arterialnoj gipertenziej [Positive effects of cholecalciferol supplementation on plasma lipid levels in patients with arterial hypertension]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2015;3(51):78-84. (Russian).
17. Yankouskaya L, Kezhun L, Slobodskaya N. Vliyanie priema holekalciferola na aktivnost renina plazmy i funkciu jendotelija u lic s arterialnoj gipertenziej [Effect of supplemental intake of cholecalciferol on the plasma renin activity and endothelial function in patients with arterial hypertension]. *Recept* [Recipe]. 2016;19(5):542-553. (Russian).
18. Yakubova L, Kezhun L, Semyachkina-Glushkovskaya O. Izmenenie aktivnosti renina plazmy i funkcii jendotelija u lic s arterialnoj gipertenziej pri terapii s vkljucheniem inhibitora angiotenzinprevrashhajushhego fermenta i holekalciferola [Changes in plasma renin activity and endothelial function in patients with arterial hypertension with inclusion in therapy inhibitor of angiotensin-converting enzyme and cholecalciferol]. *Recept* [Recipe]. 2017;20(6):568-577. (Russian).

19. Yankovskaya LV, Snezhitskiy VA, Novogran V. Vzaimosvjaz urovnja vitamina D s aktivnostju renina plazmy u pacientov s arterialnoj gipertenziej [The relationship between vitamin D levels and plasma renin activity in patients with arterial hypertension]. *Klinicheskaja medicina* [Clinical medicine]. 2017;95(9):803-809. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-803-809>. (Russian).
20. Yankovskaya LV, Snezhitskiy VA, Mamedov MN. Vlijanie priema holekalciferola i diuretikov v sostave kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapii na aktivnost renina plazmy i funkciju jendotelija u lic s arterialnoj gipertenziej [Effect of cholecalciferol and diuretics as components of combination antihypertensive therapy on plasma renin activity and endothelial function in patients with arterial hypertension]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2017;57(8):34-39. doi: 10.18087/cardio. 2017.8.10015. (Russian).
21. Yankovskaya LV, Snezhitskiy VA, Lyalikov SA, Slobodskaya NS, Kezhun LV. Vlijanie priema profilakticheskikh doz holekalciferola u lic s arterialnoj gipertenziej na pokazateli kalcij-fosfornogo obmena i vospolnenie urovnja vitamina D [Effect of prophylactic doses of cholecalciferol in subjects with arterial hypertension on the indices of calcium-phosphorus exchange and vitamin D level improvement]. *Medicinskie novosti* [Medical news]. 2015;12:33-36. (Russian).
22. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circulation Research*. 2011;109(6):697-711. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234914.
23. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Current Osteoporosis Reports*. 2008;6(2):77-83.
24. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM, Vasani RS. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(9):879-885. doi:10.1001/archinte.167.9.879.
25. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney International*. 2012;81(11):1116-1122. doi: 10.1038/ki.2011.490.
26. Yankovskaya LV, Snezhitskiy VA, Lyalikov SA. Kalcij-fosfornyj obmen u zhenshin s arterialnoj gipertenziej [Relationship between calcium-phosphorus metabolism, vitamin D level and blood pressure in women with arterial hypertension]. *Kardiologija v Belarusi* [Cardiology in Belarus]. 2013;5(30):74-85. (Russian).
27. Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health Disease*. 2012;11:42. doi: 10.1186/1476-511X-11-42.
28. Schwetz V, Schrnagl H, Trummer C, Stojakovic T, Pandis M, Grubler MR, Verheyen N, Gaksch M, Zittermann A, Aberer F, Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B, Pieber TR, März W, Tomaschitz A, Pilz S. Vitamin D supplementation and lipoprotein metabolism: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(3):588-596. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.079.
29. Qin XF, Zhao LS, Chen WR, Yin DW, Wang H. Effects of vitamin D on plasma lipid profiles in statin-treated patients with hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled. *Clinical Nutrition*. 2014;34(2):201-206. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.017.
30. Tavakoli F, Namakin K, Zardast M. Vitamin D supplementation and high-density lipoprotein cholesterol: a study in healthy school children. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2016;26(4):e3311. doi:10.5812/ijp.331.

## ALGORITHMS FOR THE SUPPLEMENTATION OF CHOLECALCIFEROL IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF HYPOVITAMINOSIS D IN ARTERIAL HYPERTENSION

*Yakubova L. V., Snezhitskiy V. A.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

---

*The purpose of the work is to analyze the literature and our own data on the supplementation of cholecalciferol in the treatment and prevention of hypovitaminosis D in arterial hypertension (AH), taking into account risk factors and combined antihypertensive therapy. The analysis of literature data and the results of a prospective, controlled, randomized, comparative, single-center clinical study carried out by us on 173 patients with AH grade II, who took cholecalciferol at a dose of 2000 IU / day for 3, 6 or more months, allowed us to offer the algorithms for the supplementation of cholecalciferol in the treatment and prevention of hypovitaminosis D in AH.*

**Keywords:** *vitamin D, arterial hypertension, endothelial dysfunction, thiazide diuretics, calcium, phosphorus, dyslipidemia.*

**For citation:** *Yakubova L, Snezhitskiy V. Algorithms for the supplementation of cholecalciferol for the treatment and prevention of D-hypovitaminosis in arterial hypertension. Journal of the Grodno State Medical University. 2019;17(4):436-444. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-4-436-444>.*

---

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

\*Якубова Людмила Валерьевна / Yakubova Ljudmila, e-mail: [yankovliuda@yandex.by](mailto:yankovliuda@yandex.by);

Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Viktor, e-mail: [snezh@grsmu.by](mailto:snezh@grsmu.by), ORCID: 0000-0002-1706-1243

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 28.06.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 10.07.2019