

**С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ  
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ**



**КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА**

**Кафедра: Клинической фармакологии**

# **Тема: ВИТАМИНЫ**

**Выполнила: Кожаканова Н.**

**Курс: 6**

**Факультет: терапия**

**Группа: 625-1**

**Проверила: Боранбаева Г.С.**

**Алматы, 2013г.**

# Витамины

- **Витамины** - низкомолекулярные органические вещества, необходимые для обеспечения биохимических и физиологических процессов в организме.

# Классификация витаминных препаратов

- • Монокомпонентные.
  - - Водорастворимые.
  - - Жирорастворимые.
- • Поликомпонентные.
  - - Комплекс водорастворимых витаминов.
  - - Комплекс жирорастворимых витаминов.
  - - Комплекс водо- и жирорастворимых витаминов.

- Витаминные препараты, содержащие макро- и(или) микроэлементы:

- ■ комплексы витаминов с макроэлементами;
- ■ комплексы витаминов с микроэлементами;
- ■ комплексы витаминов с макро- и микроэлементами.
- - Витаминные препараты с компонентами растительного происхождения.
  - • Комплекс водо- и жирорастворимых витаминов с компонентами растительного происхождения.
  - • Комплекс водо- и жирорастворимых витаминов с микроэлементами и компонентами растительного происхождения.
  - • Фитопрепараты с высоким содержанием витаминов.

# Механизм действия и основные

## фармакодинамические эффекты

- Витамины - непластический материал или энергетический субстрат. Они участвуют в регуляции биохимических процессов. Многие
- витамины используются в организме для построения коферментов или представляют собой готовые коферменты и, следовательно, осуществляют процессы биологического катализа белковый обмен оказывают витамины  $B_{12}$ ,  $B_C$ ,  $B_6$ , А, Е, К,  $B_5$ ; на углеводный -  $B_1$ ,  $B_2$ , С,  $B_5$ , А и липоевая кислота; на жировой -  $B_6$ ,  $B_{12}$ , РР,  $B_5$ , холин, карнитин и липоевая кислота.

Витамины	Вещества, образующиеся из витамина, или процесс с его участием
Тиамин (В <sub>1</sub> )	Тиаминпирофосфат — кофермент, катализирующий реакцию декарбоксилирования α-кетокислот; активный переносчик альдегидных групп
Рибофлавин (В <sub>2</sub> )	Флавиновые коферменты [флавинадениндинуклеотид (ФАД), ФМН], участвующие в клеточном дыхании, катализируют первую стадию окисления — перенос электронов с НАДН
Никотиновая кислота (В <sub>3</sub> , РР)	Никотиновые коферменты (НАД, НАДФ) — переносчики электронов от субстрата к О <sub>2</sub> , участвуют в окислительно-восстановительных процессах
Пантотеновая кислота (В <sub>5</sub> )	Кофермент А (КоА) участвует в переносе ацетильных групп, что важно как для гликолиза, так и для триглицерогенеза, расщепления и синтеза жирных кислот
Пиридоксин (В <sub>6</sub> )	Пиридоксальфосфат, простетическая группа трансаминаз и других ферментов, катализирующих реакции с участием α-аминокислот, переносчик аминогрупп
Биотин (Н)	Входит в состав (биотин+лизин) фермента пируваткарбоксилазы (участвует в образовании оксалацетата) и других карбоксилаз
Фолиевая кислота (В <sub>9</sub> , В <sub>12</sub> )	Тетрагидрофолат — переносчик метильных и формильных групп. Тетрагидрофолатные коферменты участвуют в синтезе нуклеиновых кислот
Цианокобаламин (В <sub>12</sub> )	Кобамидные ферменты — переносчики алкильных групп, участвуют в синтезе дезоксирибозы и нуклеотидов
Аскорбиновая кислота (С)	Участвует в гидроксилировании, катализирует окислительно-восстановительные процессы, ускоряет синтез ДНК, проколлагена
Пангамовая кислота (В <sub>15</sub> )	Участвует в реакции транسمетилирования, донатор метильных групп, повышает усвоение кислорода тканями
Ретинол (А)	Трансеретиналь обеспечивает возбуждение палочек сетчатки. Оказывает положительное действие на рост эпителиальных клеток
Токоферолы (Е)	Блокируют участие молекулярного кислорода в окислении полиненасыщенных жирных кислот, способствуют накоплению витамина А, участвуют в процессах фосфорилирования
Липоевая кислота	Простетическая группа дигидролипоеилтрансацилазы (липоамид), участвует в трансформации пирувата до ацетил-КоА и СО <sub>2</sub> во II, III и IV стадии
Карнитин (В <sub>1</sub> )	Участвует в переносе остатков жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий для включения в процессы энергообразования

# Фармакокинетика

## ВИТАМИНОВ

- **Витамин В<sub>1</sub>** (тиамин) хорошо всасывается в кишечнике. Проникает в кишечный эпителиоцит при помощи переносчика (активный транспорт), а при больших концентрациях - диффузией. Определённое количество витамина циркулирует из эпителиальных клеток в полость тонкой кишки и обратно. Через 15 мин тиамин обнаруживают в плазме крови, а через 30 мин - в тканях. Витамин накапливается в мозге, сердце, почках, надпочечниках, печени, скелетных мышцах. Около 50% всего количества содержится в мышечной ткани. Максимальную его концентрацию при оральном приёме монопрепарата или в составе витаминных комплексов отмечают приблизительно через 1,5 ч (см. табл. 23-3), её значения практически равны в обоих случаях. При приёме тиамин в той же дозе в составе витаминно-минерального комплекса максимальная концентрация значительно ниже. Аналогичные данные получены и для АУС-тиамина. В печени витамин В<sub>1</sub> превращается в активные метаболиты - дифосфо- и трифосфотиамин. Элиминация тиамин осуществляется за счёт метаболизма в печени со средней скоростью 1 мг/сут. Период полувыведения эндогенного тиамин - 9-18 сут, введённого в составе витаминных препаратов - 4-5,5 ч

# Витамин В<sub>6</sub>

- Все три формы (пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин) легко всасываются в ЖКТ путём простой диффузии. В крови происходит неферментативное превращение пиридоксина в пиридоксамин, после чего образуется один из конечных продуктов обмена - 4-пиридоксильная кислота. В тканях пиридоксин путём фосфорилирования превращается в пиридоксинфосфат, пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат. Конечные продукты обмена (4-пиридоксильная и 5-фосфопиридоксильная кислота) выделяются с мочой. Наибольшие концентрации витамина обнаруживают в печени, миокарде (вероятно - депо), высокие - в почках. При оральном приёме витаминных комплексов в сравнении с монопрепаратом не отмечено уменьшения максимальной концентрации витамина В<sub>6</sub> и уменьшения площади под кривой «концентрация-время». Однако при оральном приёме витаминных комплексов в сочетании с макро- и микроэлементами происходит уменьшение максимальной концентрации и АУС. Время достижения максимальной концентрации при приёме витамина В<sub>6</sub> в составе комплексов несколько больше, чем при приёме его в той же дозе в виде монопрепарата



# Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин).

- Его молекулы всасываются в проксимальной части тонкой кишки путём активного транспорта. В связи с тем, что в пище он находится в фосфорилированном состоянии и связан с белками, для всасывания в кишке должны пройти процессы расщепления и дефосфорилирования. Оральное применение синтетического рибофлавина в избыточных дозах не ведёт к увеличению его всасывания, однако содержание свободного витамина в жёлчи и просвете кишки возрастает. Рибофлавин в организме подвержен энтерогепатической циркуляции. Наибольшие количества рибофлавина обнаруживают в миокарде, печени, почках, мозге. На динамику его всасывания не влияет состав витаминного препарата. Использование для орального приёма витаминно-минеральных и поливитаминных комплексов не приводит к уменьшению максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» (см. табл. 23-3). Метаболизм рибофлавина начинается в стенке кишки, где он фосфорилируется. Затем в печени образуется рибофлавин-5γ-монофосфат, затем - флавинадениндинуклеотид. За сутки с мочой выделяется около 10% принятой дозы, остальная часть реабсорбируется в канальцах.

# Витамин С

## (аскорбиновая кислота)

- всасывается в тонкой кишке. По данным различных авторов, время достижения максимальной концентрации в плазме крови - 1,5-4 ч (большие значения получены при приёме кислоты в составе комплексных препаратов). Рядом авторов установлено, что всасывание витамина С зависит от количества компонентов в препарате: чем их меньше, тем лучше всасывание. Поэтому при использовании многокомпонентных лекарственных форм необходимо увеличение дозы аскорбиновой кислоты. Для насыщения тканей требуется превращение кислоты в дегидроаскорбиновую форму (проникает через мембрану энтероцита без затрат энергии). В клетках при участии тиоловых и дисульфидных групп дегидроаскорбиновая кислота быстро восстанавливается в аскорбиновую. Витамин С избирательно накапливается в задней доле гипофиза и надпочечниках. Метаболизм его происходит главным образом в печени (преобразование в дезоксиаскорбиновую и дикетогулоновую кислоты). Последняя затем превращается в щавелево-уксусную кислоту. Выделение метаболитов аскорбиновой кислоты происходит в почках. Скорость её метаболизма - 5-20 мг/сут. При приёме аскорбиновой кислоты в сверхвысоких дозах она сразу выводится почками в неизменённом виде.

# Витамин Е

- Его свойствами обладают 8 различных токоферолов естественного происхождения. Из кишечника всасывается приблизительно половина витамина Е, принятого с пищей. Его абсорбция требует присутствия жирных кислот. Витамин Е проникает в кровь через лимфу, связываясь сначала с хиломикронами, а затем с  $\beta$ -липопротеинами плазмы. Часть выводимого из организма витамина ( $\alpha$ -токоферола) экскретируется в жёлчь, а остальное количество - в мочу в виде глюкуронидов. Основной путь выведения  $\gamma$ -токоферола из организма - выделение с мочой в виде конъюгированного глюкуронида. Депо витамина - в гипофизе, семенниках, надпочечниках и ряде других органов. По данным некоторых авторов, биодоступность натурального витамина Е по сравнению с искусственным токоферолом - 1,36.

# Витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин)

- единственный водорастворимый витамин, обладающий способностью к кумуляции. Поэтому весьма высок риск передозировки при использовании его как в виде монопрепарата, так и в составе различных комплексов.

# Показания к применению и режим

## дозирования

- При недостаточном обеспечении организма витаминами возникают специфические патологические состояния: гипо- и авитаминозы, расстройства обмена всех видов веществ (различной степени) и нарушения различных функций организма.

- **Причины развития гипо- и авитаминозов.**

- Уменьшение алиментарного поступления:
  - - длительное самопроизвольное (анорексия, тошнота, рвота или боли, связанные с приёмом пищи) или ятрогенное ограничение диеты;
  - - искусственное вскармливание с первых недель жизни или сниженная концентрация витаминов в молоке матери;
  - - несбалансированная диета ребёнка: преобладание углеводов, дефицит или избыток белка;
  - - низкий уровень жизни.
- Нарушение всасывания:
  - - взаимодействие с препаратами, нарушающими обмен витаминов (оральные контрацептивы - пиридоксин; метотрексат,

Витамин	Доза		
	профилактическая	лечебная	профилактическая при беременности
Аскорбиновая кислота (С)	70–100 мг/сут	200–500 мг/сут	90–100 мг/сут
Кальциферол (D)	5000 МЕ ежедневно 600 000 МЕ один раз в месяц	5–25 000 МЕ ежедневно	6000 МЕ
Никотиновая кислота (В <sub>3</sub> , РР)	15–50 мг/сут	50–500 мг/сут	16–22 мг/сут
Пангамовая кислота (В <sub>15</sub> )	50–150 мг/сут внутри	200–300 мг/сут внутри	150–200 мг/сут
Пантотеновая кислота (В <sub>5</sub> )	10–30 мг/сут	10–50 мг/сут внутримышечно 400–800 мг/сут внутри	30–40 мг/сут
Пиридоксин (В <sub>6</sub> )	2–10 мг/сут	50–500 мг/сут <i>per os</i>	2,1 мг/сут

Ретинол (А)	1,5–2 мг/сут	2–10 мг/сут	1,2 мг/сут
Рибофлавин (В <sub>2</sub> )	1,5–3 мг/сут	5–10 мг/сут	1,6–2,1 мг/сут
Тиамин (В <sub>1</sub> )	2–5 мг/сут	10–30 мг/сут внутримышечно 25–100 мг/сут внутрь	1,5–1,9 мг/сут
Филлохинон (К <sub>1</sub> )	Не назначают	10–15 мг/сут внутримышечно 15–30 мг/сут внутрь	Под контролем врача
Фолиевая кислота (В <sub>9</sub> , В <sub>с</sub> )	300–500 мкг/сут	10–20 мг/сут	400 мг/сут
Цианокобаламин (В <sub>12</sub> )	100 мкг 1–2 раза в месяц	200–1000 мкг 1–2 раза в неделю	400 мг/сут

# Побочные эффекты

- **Аскорбиновая кислота (С).** У здоровых людей, принимающих витамин С в рекомендуемой дозе, очень редко возникают побочные эффекты.
- Наиболее частые побочные эффекты при превышении дозы - расстройство деятельности органов ЖКТ (в том числе тошнота, боль в животе, диарея). Такие реакции - следствие осмотических эффектов неабсорбированного витамина С, проходящего через кишечник. Описаны случаи закупорки илеоцекальной заслонки камнями, образованными аскорбиновой кислотой.
- При употреблении 4-12 г витамина С в сутки возможно образование камней в почках, так как промежуточный продукт его метаболизма - щавелевая кислота. Приём витамина С в высоких дозах может также способствовать обострению ацидоза при хронических почечных заболеваниях и почечного тубулярного ацидоза.



# Тиамин (В<sub>1</sub>).

- Побочные реакции аллергической природы (встречают редко), их симптомы - слабость, боли в области сердца, тахикардия, гипотензия, сердцебиение, одышка, боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, зуд, эритема, покраснение кожи лица, кожная сыпь, пурпура, прекоматозное состояние и даже летальный анафилактический шок.
- При быстром внутривенном введении тиамин может возникнуть чрезвычайно редкое тяжёлое осложнение - синаптоплегия (образование комплексов с медиаторами нервных импульсов и нарушение их функции). Её проявления - нарушение функции скелетных мышц, падение АД, аритмии, угнетение деятельности ЦНС. Описана дыхательная недостаточность после парентерального введения высоких доз тиамин.
- Анафилактические реакции наблюдали после парентерального введения только в тех случаях, когда тиамин вводили изолированно; их не встречают при совместном введении тиамин с другими витаминами группы В. Поскольку витамин В<sub>1</sub> усиливает эффекты ацетилхолина, некоторые кожные реакции иногда ошибочно оценивают как аллергические.

# Пиридоксин (В<sub>6</sub>).

- При длительном приёме препарата описаны случаи тошноты, рвоты, болей в животе, снижения аппетита, возникновения фоточувствительности (фотосенсибилизации на пиридоксин) (редко).
- В настоящее время известно, что витамины группы В - синергисты, и поэтому их надо применять вместе. Многие исследователи сообщают, что приём повышенной дозы одного из них приводит к усилению выведения из организма других витаминов группы В. Так, при употреблении больших (не токсических) доз пиридоксина возникают побочные эффекты (чувство «песка» в глазах, глоссит и ангулярный стоматит), полностью купирующиеся после назначения рибофлавина.
- При быстром внутривенном введении пиридоксина иногда возникают судороги. Приём препарата в высоких дозах может угнетающе действовать на секрецию молочных желёз.

# Никотиновая кислота

## (В<sub>3</sub>, РР).

- Побочные реакции могут возникать после введения высоких доз препарата (например, лечение гиперхолестеринемии). Никотиновая кислота способствует освобождению гистамина и активации системы кининов.
- Описаны различные типы кожных реакций. Наиболее частая - резкое покраснение лица вследствие сосудорасширяющего эффекта (при дальнейшем применении выраженность реакции уменьшается). Также
- возможно возникновение преходящей или стойкой сыпи, зуда и, иногда, волдырей, сухости и шелушения эпидермиса, дерматоза (редко).
- Никотиновая кислота ослабляет эффект оральных антидиабетических средств, а длительное её применение может оказывать диабетогенный эффект или вызывать декомпенсацию ранее стабильного сахарного диабета. При продолжительном лечении никотиновой кислотой также отмечено некоторое повышение концентрации мочевой кислоты.

**Пантотеновая кислота (В<sub>15</sub>)**. Её приём практически не вызывает побочных эффектов. Редко возможно возникновение быстро проходящей изжоги, тошноты, рвоты. При местном использовании пантотеновой кислоты зарегистрированы случаи контактных дерматитов.

- **Цианокобаламин (В<sub>12</sub>)**. При оральном приёме пациенты хорошо переносят даже высокие дозы. Есть сообщения о реакциях повышенной чувствительности (в основном - при парентеральном введении): сыпь, краснота, крапивница. Ведущую роль в возникновении таких явлений отводят кобальту и компонентам среды культуры, используемой для получения витамина. В 0,76% случаев при приёме витамина В<sub>12</sub> возможно развитие анафилактического шока.

- **Кальциферол (D) и ретинол (A).** Побочные эффекты возникают при передозировке.
- Симптомы превышения дозы витамина D: тошнота, сонливость, недомогание, потеря аппетита, запор, жажда и боли в животе (редко) - обусловлены увеличением концентрации кальция в плазме крови. При приёме высоких доз кальциферола описаны случаи повышения концентрации фосфатов, особенно в ткани почек. Симптомы передозировки витамина A: снижение аппетита (вплоть до анорексии), недомогание, поражение кожи, гепатоспленомегалия, припухлость суставов, выпадение волос, увеличение концентрации липидов в крови. У детей иногда наблюдают повышение температуры тела, рост внутричерепного давления (из-за гиперпродукции спинномозговой жидкости) и развитие гидроцефалии. Необходимо отметить, что у детей не только передозировка ретинола, но и нарушение соотношения между витамином A и D может вызвать кожные изменения, возникновение глазных симптомов, нарушение деятельности органов ЖКТ, повышение выработки ликвора.

# Противопоказания к назначению

- Индивидуальная непереносимость - общее противопоказание к применению витаминов в профилактических целях; для витамина D дополнительно - идиопатическая гиперкальциемия, саркоидоз.
- При беременности противопоказано назначение высоких доз витамина K<sub>1</sub> (возможны функциональные нарушения у плода) и жирорастворимых витаминов (A и D) (тератогенный эффект).

# Взаимодействие

Для витаминных препаратов важно фармацевтическое взаимодействие не только в растворах, но и в «твёрдых» лекарственных формах:

- тиамин гидрохлорид окисляется в присутствии рибофлавина на выпадающие в осадок тиохром и хлорофлавин (аскорбиновая кислота в определённой степени предотвращает осаждение тиохрома, однако это может привести к ещё большему образованию хлорофлавина; взаимодействие между тиамин и рибофлавином усиливается под действием никотинамида);
- фолиевая кислота разрушается под действием тиамин и рибофлавин (при pH=5 реакция протекает значительно медленнее);
- цианокобаламин разрушается в присутствии дегидроаскорбиновой кислоты (предотвратить реакцию можно, остановив окисление аскорбиновой кислоты - необходимо присутствие ионов меди);
- рибофлавин усиливает аэробное разрушение аскорбиновой кислоты (защита от света и кислорода позволяет предотвратить реакцию);
- аскорбиновая кислота уменьшает стабильность сухих порошков  $\beta$ -каротина в твёрдых лекарственных формах;
- эргокальциферол изомеризуется под воздействием аскорбиновой и фолиевой кислоты, тиамин гидрохлорид и пиридоксин гидрохлорид.

- У женщин, принимающих содержащие эстрогены оральные контрацептивы, обнаруживают дефицит пиридоксина. Дефицит витамина В<sub>6</sub> возникает при длительном применении антибиотиков, сульфаниламидов, фтивазида, изониазида, циклосерина, дезоксипиридоксина.
- Эстрогены, содержащиеся в контрацептивных препаратах, могут повышать концентрацию в крови ретинолсвязывающего протеина, поэтому при их применении вместе с препаратами витамина А может возникнуть его гипервитаминоз. При длительном совместном применении тетрациклинов с препаратами витамина А возможно развитие внутричерепной гипертензии. Дефицит Zn в организме нарушает превращение ретинола в активную форму. Витамин А обладает антагонистическими свойствами к адреналину и кортизону. Приём больших доз кортизона ведёт к уменьшению содержания витамина А в организме.



# Антагонисты витаминов

Витамин	Антагонисты
Аскорбиновая кислота	Никотин, этанол, ацетилсалициловая кислота, глюкокортикоиды, индометацин
Биотин	Антибиотики, сульфаниламиды
Колекальциферол	Жидкий парафин
Никотинамид	Этанол, антибиотики, большие количества сахара
Пиридоксин	Леводопа, изониазид, гидралазин
Ретинол	Жидкий парафин
Рибофлавин	Этанол, консерванты, антибиотики
Тиамин	Этанол, большие количества сахара
Токоферол	Жидкий парафин, консерванты, Fe
Фолиевая кислота	Этанол, консерванты, фенитоин, примидолол
Цианокобаламин	Консерванты

# Список литературы

- Клиническая фармакология «под редакцией акад.РАМН, проф. В.Г. Кукеса». 2009г