# КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАТИМИНОПРЕПАРАТОВ

Витамины — экзогенные органические вещества разнообразной химической структуры, необходимые для осуществления нормального обмена веществ. Большинство витаминов входит в состав коферментов, после сочетания которых с апоферментами образуются энзимы, участвующие в углеводном, жировом, белковом и минеральном обменах. Некоторые витамины (например, витамин D) в активной форме являются гормоноподобными веществами. В качестве витаминных препаратов используют: натуральные экстракты из растений; синтетические препараты, полностью имитирующие структуру естественных витаминов, или их изомеры (витамеры); а также готовые коферменты.

Витаминопрепараты назначают или для возмещения их недостатка в организме, или — реже — в качестве средств регулирующей терапии.

**Причины гиповитаминозов:**

1. Недостаточное поступление витаминов и/или белков в организм.
2. Отсутствие в кишечнике необходимого количества нормальной микрофлоры, являющейся источником ряда витаминов (К, группы В).
3. Недостаточное поступление желчи в кишечник при механических желтухах, атрезии желчных протоков, холестатическом гепатите, так как нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, К, Е и D.
4. Недостаточное или замедленное всасывание ряда витаминов из желудочно-кишечного тракта при синдроме мальабсорбции, язвенно-некротическом энтероколите и т. п.
5. Недостаточное образование активных метаболитов витаминов при заболеваниях печени и почек.
6. Наследственные нарушения обмена витаминов.
7. Повышенная потребность в витаминах (инфекционные заболевания, асфиксия, периоды полового созревания, беременность, лактация и т. п.).

*Витаминопрепараты делят на:*

1. Жирорастворимые (А, D, E, К).
2. Водорастворимые (С, Р, B1, В2, В3, В5, В6, B12, BС и др.)

# Жирорастворимые витамины

**Витамин А (аксерофтол)**

Это группа ретиноидов:

1. ретинол (A1) и 3-дегидроретинол (А2);
2. ретиналь;
3. ретиноевая кислота.

**Фармакодинамика.** В клетках органов-мишеней есть специальные цитозольные рецепторы, распознающие и связывающие комплекс ретиноид + ретинол связывающий белок (РСБ). Названный комплекс проникает в ядро, где вызывает дерепрессию генов, регулируя таким образом синтез белков (ферментов) или структурных компонентов тканей.

В организме каждый ретиноид играет свою роль. Так, ретинол обеспечивает рост, дифференцировку тканей, нормальную функцию репродуктивного тракта; ретиноевая кислота нужна для дифференцировки эпителия, регуляции активности рецепторов для кальцитриола; ретиналь — важен для нормального функционирования сетчатой оболочки глаза и т.д.

**Фармакологические эффекты.**

1. Синтез ферментов, необходимых для активирования фосфоаденозинфосфосульфата (ФАФС), входящего в состав:

а) мукополисахаридов: хондроитинсерной кислоты и сульфогликанов — компонентов соединительной ткани, хрящей, костей; гиалуроновой кислоты — основного межклеточного вещества; гепарина;

б) сульфоцереброзидов;

в) таурина (входящего в состав таурохолевой желчной кислоты; стимулирующего синтез соматотропного гормона; участвующего в синаптической передаче нервного импульса; обладающего антикальциевым эффектом);

г) ферментов печени, участвующих в метаболизме эндогенных и экзогенных веществ.

2. Синтез соматомединов A1, A2, В и С, способствующих синтезу белков мышечной ткани; включению фосфатов и тимидина в ДНК, пролина в коллаген, уридина в РНК; угнетению липолиза.

3. Гликолизирование полипептидных цепей:

а) гликопротеинов крови *(а1 -* макроглобулин и др.);

б) гликопротеинов, являющихся компонентами клеточных и субклеточных (митохондриальных и лизосомальных) мембран, что имеет огромное значение для завершения фагоцитоза;

в) гликопротеина — фибронектина, участвующего в межклеточном взаимодействии, за счет чего происходит торможение роста клеток.

4. Синтез половых гормонов, а также интерферона, иммуног-лобулина А, лизоцима.

5. Синтез ферментов эпителиальных тканей, предупреждающих преждевременную кератинацию.

6. Активация рецепторов для кальцитриола (активного метаболита витамина D).

7. Синтез родопсина в палочках сетчатки, необходимого для сумеречного зрения.

**Фармакокинетика.** Усвоение витамина А из продуктов (яичный желток, сливочное масло и т. д.) и лекарственной формы, где он находится в виде эфиров, происходит с участием специальной гидролазы поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкой кишки. У детей до 6 мес. гидролазы функционируют недостаточно. Для всасывания препарата важно наличие достаточного количества жирной пищи и желчи. Биоусвоение витамина А в среднем составляет 12%. Попавший в клетку эпителия кишечника витамин снова превращается в эфир пальмитиновой кислоты и в таком виде поступает в кровь. Из мышцы всасывается только ацетат ретинола.

В крови витамин А соединяется со специальным белком, связывающим ретинол (БСР), синтезируемым в печени. Препарат, не связанный с белком — токсичен. Затем образовавшийся комплекс (витамин А + БСР) соединяется еще с одним белком — транстеритином, препятствующим фильтрации препарата в почках. По мере использования тканями витамина А, происходит его отщепление от вышеназванных белков и поступление в ткани.

Поступление ретинола к плоду через плаценту в последнем триместре беременности регулируется специальным механизмом, вероятно с фетальной стороны. Избыток витамина А депонируется в печени в виде эфира с пальмитиновой кислотой. Депо препарата в печени принято считать достаточным, если оно превышает 20 мкг/г ее ткани — у новорожденного и 270 мкг/г ткани — у взрослого. Показателем содержания витамина А в печени служит и его уровень в плазме крови: если он меньше 10 мкг/дл, то у человека гиповитаминоз. У доношенного ребенка запасов витамина А хватает на 2—3 мес.

В печени он подвергается биотрансформации, превращаясь сначала в активные метаболиты, а затем в неактивные продукты, выводимые почками и кишечником. Попав в кишечник, препарат участвует в энтеро-гепатической циркуляции. Элиминация осуществляется медленно: за 21 день из организма исчезает всего 34% введенной дозы. Поэтому довольно велика опасность кумуляции препарата при повторных приемах.

**Взаимодействие.** Синергистом витамина А является витамин Е, который способствует сохранению ретинола в активной форме, всасыванию из кишечника и анаболическим его эффектам. Витамин А нередко назначают вместе с витамином D. При лечении гемералопии его следует назначать вместе с рибофлавином, никотиновой кислотой (биологическую роль названных витаминов — см. ниже).

Нельзя одновременно с витамином А назначать холестирамин, активированный уголь, нарушающие его всасывание.

**Нежелательные эффекты.** Осложнения обычно связаны с гипервитаминозом. Острая форма отравления проявляется в виде судорог, паралича. При хронической форме передозировки повышается внутричерепное давления, что сопровождается головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой; одновременно возникает отечность желтого пятна на сетчатой оболочке и связанные с этим нарушения зрения. У больного появляются геморрагии, а также признаки гепато- и нефротоксического действия больших доз витамина А.

**Для ликвидации гипервитаминоза** **А** назначают маннит, снижающий внутричерепное давление и ликвидирующий симптомы менингизма: глюкокортикоиды, ускоряющие метаболизм данного витамина в печени и стабилизирующие мембраны лизосом в печени и почках. Витамин Е тоже стабилизирует клеточные мембраны. Викосол уменьшает опасность геморрагий.

Необходимо отметить, что большие дозы витамина А нельзя назначать беременным (особенно на ранних стадиях беременности) и даже за полгода до беременности, так как очень велика опасность возникновения тератогенного эффекта.

**Показания к применению.**

1. *Профилактика и устранение гиповитаминоза.* Специфических критериев выявления гиповитаминоза А не существует. Врач может ориентироваться на клинику (анорексия, замедление роста, низкая резистентность к инфекции, появление признаков менингизма, возникновение язвенного процесса на слизистых оболочках) и лабораторные данные (содержание витамина А в крови).
2. *Инфекционные заболевания (вместе с витамином С).*
3. *Рахит* (вместе с витамином D).
4. *Гемералопия* (вместе с рибофлавином и никотиновой кислотой).
5. *Кожные заболевания* (псориаз, пустулезный дерматит и пр.).

Существуют специальные препараты витамина А для лечения заболеваний кожи: *Тигазон (этретинат) и Роаккутан (изотретиноин).* Они во много раз активнее ретинола.

**Витамин D**

В настоящее время обнаружено 7 естественных веществ с витаминной D-активностью (секостероиды). Из них в медицинской практике применяют витамин D2-эргокальциферол. В коже под влиянием ультрафиолетовых лучей (с длиной волны 290—315 нм) на 1 см2 за сутки образуется 1—2 ME витамина D3-холекальциферола. Синтезированные активные метаболиты витамина D2: кальцидиол, калицитриол и искусственное их производное — оксидевит. Провитамин D3 — дигидротахистерол. К препаратам витамина D относят также рыбий жир (в 1 мл — 30 ME) и тресковый рыбий жир (в 1 мл — 1000 ME).

**Фармакодинамика.** Витамины D2 и D3 фармакологически не активны. В организме работают их метаболиты, образующиеся в почках: 1,25(ОН)2 D; 24,25(OH)2 D и др. Метаболиты витамина D являются гормоноподобными веществами, они попадают в клетки органов - мишеней, соединяются с цитоплазматическим рецептором и проникают в ядро, где дерепрессируют гены, инициируя синтез специфических (белок связывающий кальций — БСК) и неспецифических (щелочная фосфатаза, коллаген, кальбидины и др.) белков. Таким образом, витамин D через регуляцию белкового обмена вмешивается в фосфорно-кальциевый обмен.

**Фармакологические эффекты**

А. *Под влиянием витамина D в клетках слизистой эпителия тонкой кишки увеличивается:*

1. Синтез белка, связывающего кальций, и неидентифицированных белков для всасывания кальция, магния и фосфора из желудочно-кишечного тракта в кровь.
2. Синтез щелочной фосфатазы, осуществляющей захват кальция из просвета кишечника.
3. Синтез кальбидинов, осуществляемых связывание избытка кальция и защищающих клетки от его повреждающего действия.

Б. *Под влиянием витамина D в костях увеличивается:*

1. Синтез остеокальцина, белка, служащего матрицей для оссификации.
2. Синтез щелочной фосфатазы, обеспечивающей захват кальция из крови и его отложение в зонах роста.
3. Синтез «незрелого» коллагена, в который происходит отложение фосфорно-кальциевых солей.
4. Умеренная резорбция кальция в диафизах за счет образования растворимых цитратных солей.

В. *Под влиянием витамина D в клетках эпителия канальцев почек увеличивается:*

1. Синтез белка, связывающего кальций, обеспечивающего реабсорбцию кальция из просвета проксимальных канальцев.
2. Синтез щелочной фосфатазы, осуществляющей захват кальция из просвета канальцев.
3. Синтез неидентифицированных белков, обеспечивающих реабсорбцию натрия, аминокислот, цитратов, карнитина и фосфора.

Г. Рецепторы для метаболитов витамина D есть и в других тканях, не участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Под влиянием витамина D увеличивается секреция тиреотропного гормона и интерлейкина-1; уменьшается образование гамма-иммуноглобулинов и интерлейкина-II; данный витамин вмешивается в регуляцию иммунитета; и т. д.

**Фармакокинетика.** Всасывание витамина D происходит в дистальном отделе тонкой кишки. Причем его биоусвоение существенно зависит от поступления желчи и жира в кишечник. В среднем оно составляет 60—90%, но при их недостатке может снижаться практически до 0%. Следует подчеркнуть, что биоусвоение синтетических препаратов витамина D2 не зависит от уровня желчи и жира в кишечнике.

В плазме крови витамин D циркулирует в связи с белком альфа-глобулином, защищающим его от инактивации в печени и от выведения с мочой. Данный белок синтезируется в печени.

Витамин D хорошо проникает во все ткани, но главным образом в печень, где хранится в виде спирта и в связи со специальным белком. По мере необходимости он поступает из печени в кровь.

Известно, что через плаценту витамин D2 и кальцитриол проникают плохо, кальцидиол — хорошо, его концентрация в крови плода составляет 100% от уровня в крови беременной женщины. Однако неизвестно, превращается ли он в почках плода в кальцитриол.

Витамин D в организме подвергается биотрансформации. В печени под влиянием фермента 25-гидроксилазы образуется

25-гидроксихолекальциферол (кальцидиол). Это в основном «транспортная» форма, она попадает в кровь и соединяется со специальным белком-носителем. В проксимальных канальцах почек под влиянием фермента альфа1-гидроксилазы синтезируется 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол), который в 100— 1 000 раз активнее кальцидиола. Это «рабочая» форма витамина **D,** в крови она связывается со специальным глобулином, транспортирующим данную активную форму в органы-мишени. Этот глобулин образуется в печени. Активность фермента альфа1-гидроксилазы регулируется: паратгормоном, соматотропным гормоном, витаминами С, Е, В2 и другими веществами. Кроме 1,25-дигидроксихолекальциферола есть и другие активные формы витамина D : 24,25 (ОН)2 D; 25,26 (OH)2D; 1,24,25 (ОН)3 D и др., но их биологическая роль пока не совсем ясна.

Необходимо обратить внимание на то, что при недостаточности функции печени и/или почек нарушается образование активных форм витамина D, приводя к его гиповитаминозу. В этом случае назначают синтетические препараты витамина, не требующие соответствующей активации.

Экскреция витамина D осуществляется с желчью в кишечник (30% введенной дозы за 24—48 ч), из которого он частично всасывается (энтерогепатическая циркуляция). С мочой выводится всего 1—2% препарата за 1—2 дня.

Период полуэлиминации витамина D — 18—31 день и больше, у синтетических препаратов значительно меньше (например, t1/2 кальцитриола — 10—12 ч).

**Взаимодействие.** Применяя витамин D, целесообразно одновременно назначать вещества, способствующие его терапевтическому действию и/или препятствующие развитию гипервитаминоза: витамины А, Е, аскорбиновую и пантотеновую кислоты, а также тиамин, рибофлавин, пиридоксин, препараты магния.

У пациентов, долго находящихся на глюкокортиковдной терапии, для уменьшения выраженности остеопороза используют кальцитриол.

Витамин D следует назначать больным, длительно получающим для лечения эпилепсии фенобарбитал или дифенин, так как последние увеличивают скорость биотрансформации витамина в организме.

**Нежелательные эффекты.** При приеме чрезмерных доз витамина D может развиться гипервитаминоз. У больного происходит интенсивное всасывание кальция из кишечника и рассасывание костей, в результате возникает гиперкальциемия и происходит кальцификация мягких тканей, стенок сосудов, клапанов сердца и пр. Одновременно возникает избыточное образование свободных радикалов кислорода, которые нарушают нормальную функцию клеточных и субклеточных мембран, в частности транспорт калия и магния, что сопровождается ухудшением сократительной деятельности сердца, развитием очагов микронекроза и появлением аритмий. Из-за повышенной проницаемости мембран лизосом увеличивается выход лизосомальных ферментов, повреждающих внутриклеточные структуры паренхиматозных органов (печени, почек и др.).

Выделяют 3 степени гипервитаминоза D:

I. *Легкая степень (без токсикоза):* анорексия, потливость, раздражительность, нарушение сна, задержка нарастания массы тела, проба Сулковича (+++).

II. *Средняя степень (с умеренным токсикозом):* анорексия, периодически возникающая рвота, падение массы тела, в крови — гиперкальциемия, гиперцитремия, гипофосфатемия, гипомагниемия, проба Сулковича (++++).

III. *Тяжелая степень (с выраженным токсикозом):* упорная рвота, значительная потеря массы тела, резкие сдвиги биохимических показателей, присоединение осложнений (пневмония, пиелонефрит, миокардит, панкреатит и пр.).

**Для ликвидации гипервитаминоза проводят следующее лечение:**

1. *При легкой степени отравления: вазелиновое масло* (уменьшает всасывание остатков витамина из кишечника и прекращает его энтерогепатическую циркуляцию); *витамин Е* (стабилизирует клеточные мембраны); *витамин А* (увеличивая образование таурина, уменьшает проникновение кальция в ткани); фуросемид (увеличивает выведение кальция с мочой из организа), *аспаркам или панангин* (возмещают недостаток калия и магния в клетках).

2. *При средней степени отравления:* те же препараты (иногда отдают предпочтение парентеральному пути их введения), *верапамил* (уменьшает кальцификацию тканей), *ксидифон* (уменьшает образование кальцитриола, стабилизирует клеточные мембраны), *феноборбитал* (ускоряет превращение витамина D в печени в неактивные метаболиты).

3. *При тяжелой степени отравления* все выше — и ниже названные препараты вводят только парентерально: *глюкокортикоиды* (уменьшают всасывание кальция из кишечника, стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, уменьшают образование белка, связывающего кальций, и белков— транспортеров активных метаболитов витаминаD, ускоряют превращение витамина

D в печени в неактивные метаболиты), кальцитрин (уменьшает резорбцию костной ткани), натрия гидрокарбонат и трисамин (ликвидируют ацидоз).

**Показания к применению препаратов витамина D.**

1. Профилактику гиповитаминоза D проводят у всех детей до 1 года, назначая 400—500 МЕ/сутки. Однако необходимо учитывать время года, употребление ребенком детских смесей и т. п. В противном случае велика опасность гипервитаминоза.

Кроме того, недоношенным и новорожденным, родившимся в состоянии тяжелой асфиксии (с незрелой или недостаточно активной ферментной системой печени или почек), детям с заболеваниями печени и/или почек, с первичным или вторичным гипопаратиреоидизмом с целью профилактики гиповитаминоза D назначают только синтетические аналоги активных метаболитов данного витамина.

2. С лечебной целью витамин D дозируют индивидуально, начиная с 5000 МЕ/сут. Для оценки степени насыщенности организма витамином D используют характеристику клинической картины (соматический и нервно-психический статус; рентген лучезапястного сустава и т. д.) и лабораторных данных (проба Сулковича; активность в крови щелочной фосфатазы; содержащие в крови кальция, фосфора, остеокальцина, а также метаболитов витамина D и т. д.). Как правило, вместе с витамином D назначают препараты кальция, так как последний интенсивно уходит на оссификацию. Выбор конкретного препарата витамина D зависит от причины, вызвавшей гиповитаминоз.

***С лечебной целью препараты витамина D назначают при:***

* рахите;
* синдроме Фанкони, витамин D-резистентном рахите I и II типов — назначают кальцитриол или оксидевит (в последнем случае — только оксидевит); болезни Прадера — назначают кальцидиол.
* остеомаляциях, переломах костей;
* туберкулезе кожи.

**Витамин Е**

Витаминной активностью обладают 8 токоферолов, самым эффективным из них является альфа-токоферол.

**Фармакодинамика.** Витамин Е, взаимодействуя с негистоно-выми хромосомными протеинами, регулирует экспрессию генов, инициируя синтез белков и гема. Кроме того, он связывает

пероксидные радикалы полиненасыщенных жирных кислот, прерывая этим цепь свободнорадикальных реакций, предотвращает перекисное окисление липидов. **Фармакологические эффекты:**

1. Под влиянием альфа-токоферола происходит *синтез следующих белков:* коллагена в подкожной клетчатке и костях; сократительных белков в скелетных, гладких мышцах и миокарде; белков слизистых оболочек, плаценты; ферментов печени; креатинфосфокиназы; вазопрессиназы и гонадотропных гормонов.

2. Под влиянием альфа-токоферола происходит *синтез гема,* входящего в состав гемоглобина, миоглобина, цитохромов (Р-450, цитохром-С-редуктазы); а также *синтез Ко энзима Q, миозиновой АТФ-азы* (необходимой для сокращения), *кальциевой АТФ-азы* (необходимой для захвата кальция в саркоплазматический рети-кулум при расслаблении), *каталазы и пероксидазы* (участвующих в ликвидации различных перекисей, в том числе перекисей липидов мембран). Кроме того, увеличивая синтез гема, витамин Е активирует эритропоэз.

3. Альфа-Токоферол обладает антиоксидантными свойствами, предотвращая в клеточных и субклеточных мембранах перекисное окисление липидов, продукты которого повреждают мембраны и вызывают гибель клетки.

**Фармакокинетика.** Витамин Е в виде эфиров с уксусной или янтарной кислотами вводят внутримышечно или назначают внутрь. После их гидролиза в тканях или в кишечнике он усваивается. Всасывание из средней части тонкой кишки происходит при участии активных транспортных механизмов и наличии желчи и жира.

Витамин Е попадает в лимфу, а затем в плазму крови. Сначала он циркулирует в составе хиломикронов, а затем в липопротеидах очень низкой плотности. Альфа-Токоферол поступает во все ткани и внедряется в клеточные мембраны.

Наибольшие его количества обнаруживают в жировой ткани, печени, мышцах, сетчатой оболочке глаз. Проницаемость плаценты для альфа-токоферола мала.

В организме токоферол подвергается биотрансформации, превращаясь в ряд метаболитов, имеющих хиноновую структуру; некоторые из них обладают витаминной Е-активностью.

Экскреция происходит в основном с желчью в кишечник, при этом часть его вновь всасывается, участвуя в энтерогепатической циркуляции. Водорастворимые глюкурониды токоферониевой кислоты и ее гамма-лактона выводятся с мочой.

Витамин Е элиминируется из организма медленно, особенно у недоношенных новорожденных и новорожденных, у которых возможна его кумуляция.

**Взаимодействие.** Витамин Е хорошо сочетать со стероидными и нестероидными противовоспалительными средствами, так как, сохраняя целостность клеточных мембран, он ограничивает очаг воспаления. Одновременное назначение альфа-токоферола с витаминами A, D, а также с сердечными гликозидами способствует повышению их эффективности и предупреждает от их токсического действия.

**Нежелательные эффекты.** Осложнения при гипервитаминозе Е связаны с:

1) чрезмерным угнетением свободнорадикальных реакций в нейтрофилах и других фагоцитах (нарушается переваривание захваченных микроорганизмов, что может проявиться сепсисом у очень недоношенных новорожденных);

2) прямым токсическим действием на нейтрофилы, тромбоциты, эпителий кишечника, клетки печени и почек;

3) угнетением активности витамин К-зависимой карбоксилазы.

Возможная клиника отравления альфа-токоферолом: сепсис, некротизирующий энтероколит, гепатомегалия, гипербилирубинемия (более 20 мг/дл), азотемия (более 40 мг/дл), тромбоцитопения (менее 50—60 тыс/мкл), симптомы почечной недостаточности, кровоизлияние в сетчатую оболочку глаз или мозг, асцит. При внутримышечном введении витамина Е на месте инъекции возникают отек, эритема, кальцификация мягких тканей.

**Показания к применению.** Для оценки степени насыщенности организма витамином Е можно определять его концентрацию в плазме крови (в норме 21—22 мкмоль/л). Однако практически невозможно разобраться, в какой форме (активной или неактивной) находится альфа-то коферол. Известно, что в эритроцитарных мембранах витамин встречается только в активной форме, поэтому лучше измерять резистентность мембран эритроцитов к гемолитическому действию 0,12% раствора перекиси водорода (в норме гемолизирует менее 10% эритроцитов). Другой показатель гиповитаминоза — это отношение сывороточного альфа-токоферола к общим липидам плазмы крови (в норме больше 0,8 мг/г). И, последнее, характеристика клинической картины.

***Альфа- Токоферол назначают:***

1. *Новорожденным* (особенно недоношенным), получающим кислородотерапию или препараты железа. Последние стимулируют образование свободных радикалов кислорода и уменьшают всасывание витамина Е в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, а-токоферол необходим для включения железа в гем.
2. *При гипербилирубинемии* (с целью активации метаболизма билирубина в печени).
3. *При гемолитической* (с целью сохранения целостности мембран эритроцитов) или гипохромной (с целью активации синтеза гемоглобина) анемиях.
4. *При склереме и склередеме* (с целью нормализации жирового обмена в подкожной клетчатке и структуры коллагена в ней).
5. *При гипотрофии, дистрофях миокарда, рахите, миопатиях* (с целью повышения синтеза коллагена, сократительных и других белков).
6. *При бесплодии* (с целью увеличения синтеза гонад отропиков, белков плаценты и т.п.).

# Водорастворимые витамины

**Витамин С**

Витаминной активностью обладают: 1) аскорбиновая кислота (витамин C1) и 2) пентаоксифлавон (витамин С2). Витамин С2 содержится только в цитрусовых, экстрактах хвои, шиповника и других растений. В главе дана характеристика клинико-фармакологических параметров только аскорбиновой кислоты (естественной и синтетической).

**Фармакодинамика.** Аскорбиновая кислота вместе с образующейся из нее дегидроаскорбиновой кислотой составляют окислительно-восстановительную систему, которая переносит водород. За счет этого витамин С участвует во многих биохимических процессах в организме.

**Фармакологические эффекты:**

1. Повышение активности металлоэнзимов, функционирующих при наличии восстановленных металлов, способствует:

а) превращению кальцидиола в кальцитриол;

б) гидроксилированию пролина и лизина в процессе синтеза коллагена, структурного компонента хрящевой, костной и других вариантов соединительной ткани;

в) гидроксилированию метионина в процессе синтеза карнитина, обеспечивающего утилизацию длинноцепочечных (пальми-

**Фармакодинамика.** Витамин Р способствует превращению аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую и препятствует дальнейшей трансформации последней в неактивную дикетогулоновую кислоту.

**Фармакологические эффекты:**

1. Большинство эффектов опосредовано через витамин С (см. выше).

2. Собственные эффекты витаминаР:

а) уменьшение экссудации жидкой части плазмы и диапедеза клеток крови через сосудистую стенку;

б) желчегонный;

в) легкий антигипертензивный.

**Фармакокинетика.** Естественные флавоноиды из желудочно-кишечного тракта всасываются умеренно, витамеры гораздо лучше. В печени рутин превращается в гомованилиновую, оксифени-луксусную и диоксифенилуксусную кислоты, выводимые почками. Венорутон и троксевазин можно вводить внугривенно.

**Взаимодействие.** Витамин Р хорошо сочетается с витамином С.

**Нежелательных эффектов** нет.

**Показания к применению:**

1. Ликвидация повышенной проницаемости сосудов, особенно при наличии геморрагий.

2. Интенсивная транссудация жидкой части плазмы, приводящая к отечности нижних конечностей и пр.

3. Холестаз.

4. Ишемия миокарда и постишемические состояния (препараты применяют в качестве антиоксидантов).

**Витамин B1**

В практической медицине применяют витамин B1 (тиамин), его витамеры (фосфотиамин, бенфотиамин) и один из кофакторов — кокарбоксилазу (тиаминдифосфат).

**Фармакодинамика.** Витамин B1 является кофактором следующих ферментативных систем:

1. дегидрогеназы пировиноградной кислоты, необходимой для образования ацетата, который идет на синтез ацетил КО-А, стероидных гормонов, ацетилхолина и жирных кислот;
2. дегидрогеназы д-кетоглутаровой кислоты, фермента цикла трикарбоновых кислот (Кребса), в котором образуются молекулы АТФ для биосинтетических процессов, работы ионных насосов и пр.;
3. транскетолазы, ключевого фермента пентозного цикла, необходимого для образования никотинамидных нуклеотидов, жирных кислот, ацетилхолина, нуклеиновых кислот, белка и пр.

**Фармакологические эффекты:** регуляция углеводного и других видов обмена, ликвидация метаболического ацидоза.

**Фармакокинетика.** Витамин B1 можно вводить внутримышечно, внутривенно (только капельно очень медленно, так как существует опасность возникновения синаптоплегии) и назначать внутрь. Он активно всасывается в тонком отделе кишечника. Причем процесс этот насыщаемый, поэтому бессмысленно назначать большие дозы (максимум 10 мг). При нарушении структуры и функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (воспалительный процесс, язвенная болезнь, ухудшение гемодинамики и пр.) всасывание существенно снижается.

Тиамин хорошо проникает в разные ткани. Он легко проходит через плаценту, уровень его в крови плода выше, чем в крови матери.

В процессе всасывания еще в стенке кишечника, а главным образом в печени тиамин подвергается фосфорилированию. При этом образуются моно-, ди- и трифосфаты. Главное значение для организма имеют дифосфаты, которые образуются только при достаточном снабжении органов и тканей кислородом. Кокарбоксилаза является одним из дифосфатов. Следовательно, при ликвидации метаболического ацидоза предпочтение следует отдать кокарбоксилазе, а не тиамину, так как она скорее включается в метаболические процессы.

Элиминация фосфорилированного тиамина осуществляется путем деградации в тканях, тоже преимущественно в печени. Экскреция образовавшихся метаболитов тиамина (их более 10) и витамина в неизмененном виде происходит почками. Период полуэлиминации — 9,5—18,5 дней.

Другие препараты тиамина: 1) *кокарбоксилаза,* препарат вводят внутримышечно и внутривенно (можно быстро!); 2) витамеры *(фосфотиамин, бенфотиамин) —* назначают внутрь. Витамеры — третичные соединения, поэтому они лучше всасываются. Кроме того, они не разрушаются тиаминазой кишечника и тиаминазой, содержащейся в морской рыбе и карпе. Эти препараты легче проникают в ткани и дольше в них задерживаются. У них больше период полуэлиминации и меньше токсичность.

**Взаимодействие.** Тиамин не следует применять вместе с витаминами В2 (так как увеличивается экскреция последнего с мочой), B12 (так как он усиливает аллергизирующие свойства тиамина), никотиновой кислотой (так как последняя увеличивает скорость его разрушения). Со многими препаратами (фуросемидом, аминогликозидами, пенициллинами, АТФ, витамином С и др.) тиамин образует неактивные комплексы.

**Нежелательные эффекты:**

Тиамин — самый токсичный препарат из водорастворимых витаминов.

1. *Синаптоплегия —* способность тиамина (но не кокарбоксилазы) образовывать комплексы с различными медиаторами, что может сопровождаться падением артериального давления, возникновением аритмий сердечных сокращений, нарушением сокращений скелетных (в том числе дыхательных) мышц, угнетением ЦНС. Устранить названные эффекты очень трудно, некоторый результат может быть достигнут после введения прозерина и препаратов кальция.

2. *Нарушение активности ферментов печени.*

3. *Аллергические реакции,* вплоть до анафилактического шока.

**Показания к применению.**

Степень выраженности гиповитаминоза B1 можно оценить по активности транскетолазы в эритроцитах in vitro до и после добавления кокарбоксилазы. Так, при тяжелом гиповитаминозе добавление кокарбоксилазы увеличивает активность фермента более чем на 25%, при умеренной тяжести — на 15—25%, при нормальном содержании тиамина в организме — менее, чем на 15%.

Кокарбоксилазу **применяют при лечении** аритмий сердечной деятельности; метаболическом ацидозе (в том числе при кетоацидозе у детей с сахарным диабетом); сердечной недостаточности (вместе с кардиотоническими средствами); парезах и параличах скелетных мышц.

Кокарбоксилазу применяют при синдроме Лея или подострой некротической инфантильной энцефалопатии. Это наследственное заболевание, связанное с нарушением фосфорилирования тиамина. Вначале у новорожденного появляются анорексия, сонливость, гипотензия, летаргия, повышенная восприимчивость к инфекциям, затруднения сосания и глотания, плохие прибавки массы тела, арефлексия, спастичность, мышечная слабость, приступы апноэ, нистагм, офтальмоплегия, паралич верхнего века, глухота, исчезновение реакций зрачков на свет. Несколько позже — атрофия зрительного нерва, слепота, утрата приобретенных навыков психомоторного развития (способности держать голову, сидеть, передвигаться и т. п.), судороги, паралич дыхания.

Тиамин и его витамеры назначают при гиповитаминозе B1:

1) *Бери-бери,* проявляющийся в виде анорексии, гипотрофии, атонических запоров или диареи, склонности к рвоте и срыгиванию, выбухания большого родничка, беспокойства, раздражительности, апатии, слабости, периферической нейропатии с низкими сухожильными рефлексами, охриплости голоса, яркости слизистых оболочек, мышечной гипотонии, симптома «болтающейся головы».

2) *Лейциноз.* Это наследственное заболевание, связанное с нарушением окислительного декарбоксилирования валина, изо-лейцина и лейцина с накоплением их в мозге и с уменьшением содержания в нем глютаминовой и гаммааминомасляной кислот. Клинические проявления болезни: отказ от груди, приступы цианоза, ригидность мышц, мышечная гипертония, остановки дыхания, опистотонус, кома, клонические и тонические судороги, моча с запахом кленового листа.

3) *Тиаминзависимая мегалобластическая анемия.*

4) *Перемежающаяся атаксия.*

Следует особо подчеркнуть, что при гиповитаминозе тиамина у кормящей женщины в молоке появляется кардиотоксический метаболит гамма-окси-альфа-кетоглутарат, нарушающий у новорожденного деятельность сердца, вплоть до его остановки.

**Витамин B2**

**Фармакодинамика.** Витамин В2 *(рибофлавин)* входит в состав двух коферментов: *флавинмононуклеотида* (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД), являющихся компонентами таких энзи-мов, как сукцинатдегидрогеназы, цитохромредуктазы, желтого дыхательного фермента, диафоразы, оксидаз аминокислот и др.

Рибофлавин входит также в состав глютатионредуктазы, ксантиноксидазы, пиридоксалькиназы и др.

**Фармакологические эффекты:**

1. Участвуя в тканевом дыхании, витамин В2 обеспечивает нормальное функционирование бессосудистых (эпителиальных) тканей, хрусталика и тканей, наиболее чувствительных к недостатку кислорода (например, мозг).

2. Рибофлавин необходим для образования (он входит в состав гидроксилазы фенилаланина) и разрушения (он регулирует активность моноаминоксидаз) моноаминов как в ЦНС, так и в периферических тканях.

3. Витамин B2 способствует синтезу эритропоэтина, через образование которого нервная и эндокринная системы регулируют кроветворение.

4. Активируемая рибофлавином пиридоксалькиназа превращает пиридоксин (витамин В6) в его активную форму пиридоксальфосфат.

5. Витамин В2 обладает свойством трансформировать коротковолновые синие лучи светового спектра в более длинные зеленые, к которым сетчатая оболочка глаза весьма чувствительна.

**Фармакокинетика.** Рибофлавин назначают внутрь, а его нуклеотиды (мононуклеотид рабофлавина и флавинат) вводят парентерально (внутримышечно или внутривенно). Причем мононуклеотид рибофлавина на свету очень быстро разрушается, поэтому вводить его надо одномоментно.

Всасывание рибофлавина из желудочно-кишечного тракта происходит быстро, но процесс активный, требующий затраты энергии. Поэтому различные воспалительные процессы в кишечнике, нарушения кровообращения как локальные, так и генерализованные, уменьшают усвоение витамина.

Распределение витамина В2 в организме происходит неравномерно; наибольшие его количества обнаруживают в миокарде, печени, почках, затем в мозге и других органах. Необходимо подчеркнуть, что к плоду через плаценту проникает только сам рибофлавин.

Элиминация в основном осуществляется почками в неизмененном виде. При избыточном введении витамина в организм его экскреция возрастает, и моча окрашивается в интенсивно желтый цвете.

**Взаимодействие.** Рибофлавин целесообразно назначать одновременно с противоанемическими препаратами, антигипоксанта-ми, с противоинфекционными средствами, витамином В6.

Витамин В2 не вводят вместе с тиамином и йодсодержащими гормонами (трийодтиронином и тироксином), так как они увеличивают его экскрецию из организма, а также с некоторыми психотропными средствами (аминазином, имизином, амитриптилином и пр.), так как последние структурно похожи на него и поэтому нарушают его включение во ФМН и ФАД, увеличивают его выведение с мочой.

**Нежелательные эффекты** — редко аллергические реакции.

**Показания к применению.** О наличии гиповитаминоза В2 отчасти судят по активности глютатионредуктазы в эритроцитах до и после приема рибофлавина.

1. Арибофлавиноз, симптомокомплекс включающий:

а) нарушения функции ЦНС: ипохондрия, депрессия, жгучие боли в ногах, судороги, паралич;

б) себорею, выпадение волос, поражение слизистых оболочек, нарушение сумеречного зрения, катаракту;

в) спру-подобные нарушения (неоформленный, обильный стул со зловонным гнилостным запахом, в фекалиях остатки непереваренной пищи).

2. Гипотрофия, гипохромная или гиперхромная анемии.

3. Острая гипоксия (острая сердечная недостаточность, пневмонии, обезвоживание, шок).

4. Дисбактериоз (витамин В2 синтезируется и сам необходим для жизнедеятельности нормальной кишечной флоры).

5. Больные с желтухой, подвергшиеся фототерапии (так как синий свет разрушает рибофлавин).

**Витамин В3**

**Фармакодинамика.** Витамин В3 *(витамин РР, никотиновая кислота)* входит в состав никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотида фосфата (НАДФ), которые являются коферментами нескольких сот дегидрогеназ, участвующих в дыхании тканей и метаболических процессах. О влиянии никотиновой кислоты на обмен липидов см. в Главе VII «Гиполипидемические средства».

**Фармакологические эффекты:**

1. Регулирует тканевое дыхание: синтез белков, жиров; распад гликогена.

2. Обеспечивает переход транс-формы ретинола в цис-форму, которая идет на синтез родопсина.

3. Повышает активность фибринолитической системы и уменьшает агрегацию тромбоцитов (за счет уменьшения образования тромбоксана А2).

4. Способствует освобождению гистамина и активации системы кининов.

5. Уменьшает синтез липопротеидов очень низкой плотности и увеличивает включение холестерина в липопротеиды высокой плотности.

6. Стимулирует образование ретикулоцитов и нормохромных эритроцитов.

**Фармакокинетика.** Витамин В3 и его амид *(никотинамид)* вводят парентерально и назначают внутрь. Они хорошо всасываются в нижней части желудка и в самых верхних отделах двенадцатиперстной кишки. Процесс транспортировки данной кислоты из желудочно-кишечного тракта в кровь может быть нарушен при воспалении слизистой оболочки и другой патологии кишечника.

Биотрансформация осуществляется в печени. При этом образуются следующие метаболиты: N-метилникотинамид, метилпиридонкарбоксамиды, эфир с глюкуроновой кислотой и комплексное соединение с глицином. Но в основном элиминация никотиновой кислоты происходит с мочой в неизмененном виде.

Необходимо отметить, что никотиновая кислота может синтезироваться печенью и эритроцитами из аминокислоты триптофан при обязательном участии витаминов В2 и В6. Поэтому ее не считают «настоящим» витамином.

**Взаимодействие.** Никотиновую кислоту хорошо сочетать со спазмолитическими и фибринолитическими средствами. Существуют даже готовые комбинации таких препаратов: *никошпан, никоверин, нигоксин, ксантинола никотинат и другие.* Витамин В3 синергидно комбинируется с другими антигипоксантами, антиатеросклеротическими и анаболическими средствами. Однако его *не следует вводить в одном шприце с другими лекарствами, так как, являясь кислотой, он меняет их активность и физико-химические свойства.* При одновременном назначении секвестрантов желчных кисолт (холестирамина, холестипола и других) с никотиновой кислотой, всасывание последней из кишечника уменьшается, поэтому между их приемами необходим интервал в 1,5—2 ч. Никотиновая кислота потенцирует отрицательное действие этанола на печень (у больных алкоголизмом возможен делирий) и уменьшает сахароснижающий эффект антидиабетических препаратов.

**Нежелательные эффекты.** Многие осложнения являются результатом освобождения гистамина и активации системы кининов: падение артериального давления, головокружение, покраснение кожи, крапивница, кожный зуд, увеличение секреции желудочного сока, сильное жжение при мочеиспускании. Следует подчеркнуть, что никотинамид вышеназванных эффектов не вызывает.

При длительном применении или при передозировке витамина В3 возможны диарея, анорексия, рвота, гипер гликемия, гиперуринемия, ульцерация слизистой желудка, нарушения функции печени, мерцательная аритмия.

**Показания к применению.** Выявлению гиповитаминоза В3 помогает определение отношения его метаболита N-метилникотинамида к креатинину в моче. В норме оно должно быть больше 0,5 мг метаболита на 1 г креатинина.

1. *Пеллагра — симптомокомплекс включающий:*

а) нарушения функции ЦНС: тоска, лень, онемение, бегание мурашек, слабость, анорексия, дрожание, неврозы, нарушение памяти. Через 2—3 года появляются слуховые и обонятельные галлюцинации, эпилептиформные припадки, деменция;

б) диарея или атонические запоры, метеоризм, рвота;

в) дерматит (гиперемия, сухость, шелушение), глоссит («лакированный» со сглаженными сосочками язык, «черный» язык), афтозный или язвенный стоматит.

2. Атеросклероз (никотиновую кислоту назначают в очень больших дозах— от 3 до 9 г/сут. Подробно см. Главу VII «Гиполипидемические средства».

3. Облитерирующий эндоартерит, болезнь Рейно, мигрень, спазмы желче- и мочевыводящих путей и т. п. *(никотинамид — не применяют).*

4. Тромбозы.

5. Болезнь Хартнупа — наследственное заболевание, связанное с нарушением всасывания и проникновения в ткани триптофана. В результате возникает недостаток данной аминокислоты в организме и нарушается образование из нее никотиновой кислоты.

**Витамин B5**

**Фармакодинамика.** Витамин b5 (пантотеновая кислота) входит в состав коэнзима-А, который транспортирует ацетат и другие ацильные группы, необходимые для синтеза жирных кислот, фосфолипидов, холестерина, стероидов, ацетилхолина и т.д.

Фармакологические эффекты:

1. Регулирует жировой и другие виды обмена.

2. Обеспечивает нормальную структуру клеточных мембран.

3. Способствует передаче нервных импульсов в холинергических синапсах.

4. Регулирует синтез глюкокортикоидов, половых гормонов и минералокортикоидов.

**Фармакокинетика.** Препарат вводят внутримышечно и назначают через рот. Он хорошо всасывается, и, попав в кровь, проникает в разные ткани, создавая наибольшие концентрации в печени, надпочечниках, сердце и почках.

Биотрансформации не подвергается. Однако витамин В5 может синтезироваться в печени из пантоевой кислоты и бета-аланина в присутствии витамина В6.

Пантотеновая кислота выводится в неизмененном виде почками (70%) и печенью (30%).

**Взаимодействие.** Пантотеновая кислота хорошо сочетается с прозерином и препаратами кальция у больных с атонией кишечника и мочевого пузыря, а также с противовоспалительными и противоаллергическими средствами.

**Нежелательные эффекты** возникают редко (тошнота, рвота, изжога), быстро исчезают и не требуют отмены препарата.

**Показания к применению.** С целью выявления гиповитаминоза b5 определяют его уровень в плазме крови: *у новорожденных* его нормальное содержание колеблется от 40,5 до 63 нмоль/л; *у детей от 1 до 2 лет —* 18 нмоль/л; *у детей старше 2 лет —* 12,1—14,4 нмоль/л. Гиповитаминоз пантотеновой кислоты возникает редко.

С лечебной целью пантотеновую кислоту назначают при жировом перерождении печени, апатии, слабости, нарушении нервно-мышечной передачи, ослаблении перистальтики гладко-мышечных органов, полиневритах и параличах.

**Витамин В6**

Это группа состоит из 3 взаимопревращающихся друг в друга в печени веществ: *пиридоксин, пиридоксалъ и пиридоксамин.*

**Фармакодинамика.** Витамин В6 входит в состав многих ферментов, участвующих в регуляции белкового и других видов обмена. Он способствует транспорту аминокислот из кишечника в кровь и из кровеносного русла в ткани; активирует процессы переаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот.

Это все очень важные процессы. Например, при декарбокси-лировании глютаминовой кислоты (стимулирующего фактора в ЦНС), она превращается в гаммааминомасляную кислоту (тормозный медиатор в ЦНС); обмен аминокислоты триптофан витамином В6 направляется по серотониновому (тормозной медиатор в ЦНС), а не по кинурениновому пути (многие кинуренины — хинолиновая кислота и др. являются факторами, повышающими возбудимость ЦНС); аминокислота тирозин превращается в дофамин и норадреналин; и т.д.

В процессе дезаминирования аминокислот образуются пировиноградная, альфа-кетоглутаровая и щавелевоуксусная кислоты, а из них ацетилкоэнзим А, ключевой продукт в цикле Кребса.

Витамин В6 стимулирует синтез: сидерофилина, белка транспортирующего железо в крови; пуриновых и пиримидиновых

**Фармакологические эффекты:**

1. Регулирует белковый и другие виды обмена.

2. Регулирует связывание железа сидерофилином в крови и его доставку в костный мозг и другие ткани.

3. Регулирует возбудимость ЦНС.

**Фармакокинетика.** Пиридоксин и пиридоксальфосфат вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно или назначают внутрь. Они хорошо всасываются, проникают во все ткани. В печени происходит взаимопревращение трех веществ, входящих в группу витамина В6: пиридоксин — пиридоксаль — пиридоксамин. Последние два подвергаются фосфорилированию. Самым активным веществом является пиридоксаль-5-фосфат. В дальнейшем все 3 вещества превращаются в пиридоксовую кислоту, которая выводится с мочой.

**Взаимодействие.** При лечении туберкулеза ГИНК и ее производными обязательно надо назначать витамин В6 для предупреждения нарушений функции ЦНС, так как названные препараты образуют неактивные комплексы с данным витамином. Причем на 1 г введенного в организм ГИНК надо назначать 0,1 г витамина В6.

Пиридоксин хорошо комбинируется с сердечными гликозидами, так как он способствует синтезу сократительных белков в миокарде.

Его нельзя смешивать в одном шприце с растворами тиамина или цианокобаламина, в порошке с аскорбиновой и никотиновой кислотами (физико-химическое взаимодействие).

**Нежелательные эффекты:**

* онемение, появление чувства сдавления в конечностях — *симптом «чулок» и «перчаток»;*
* *аллергические реакции:* кожный зуд, сыпь;
* *повышение кислотности желудочного сока;*
* *снижение лактации* (иногда это используют как лечебный эффект);
* редко *судороги* (возникают только при быстром внутривенном введении).

**Показания к применению.**

Критерии выявления гиповитаминоза В6:

1. Положительная реакция (зеленое окрашивание) мочи с хлорным железом указывает на наличие ксантуреновой кислоты (одного из кинуренинов).

2. Определение активности глутаматоксалацетаттрансаминазы в эритроцитах. При недостаточности витамина активность фермента низка, добавление (в пробирке) пиридоксина повышает ее в 1,7—1,9 раза. При нормальном уровне пиридоксина в организме добавление витамина незначительно (в 1,2-1,3 раза) увеличивает активность фермента.

**Витамин В6 назначают:**

* беременным с ранним токсикозом;
* новорожденным (с сухостью и шелушением кожных покровов, гипотрофией, гипохромной микроцитарной анемией, со сниженной резистентностью к инфекциям, повышенной возбудимостью, фебрильными судорогами);
* больным с сердечной недостаточностью;
* для стимуляции синтетической и обезвреживающей активности печени (лечение гепатитов, холециститов);
* больным с гипохромной анемией;
* новорожденным с врожденным пиридоксинзависимым судорожным синдромом (нарушено декарбоксилирование глютаминовой кислоты в гаммааминомасляную кислоту). У таких детей тонико-клонические судороги возникают через 2—4 ч после рождения. *Обычные противосудорожные средства неэффективны!*

**Витамин В12**

**Фармакодинамика.** Витамин В12 *(цианокобаламин)* в организме превращается в кофактор кобамамид (диметилбензимидазолилдезоксиаденозил, ДБК), который входит в состав различных восстанавливающих ферментов (редуктаз). Редуктазы восстанавливают фолиевую кислоту до тетрагидрофолиевой, последняя активирует деление клеток. Комбамамид необходим для образования дезоксирибозы, а, следовательно, ДНК и нуклеопротеидов. Восстанавливающие ферменты сохраняют активность сульфгидрильных групп в различных белках и ферментах, например, в коэнзиме А, глутатионе. Вышеназванные механизмы активируют процессы нормобластного кроветворения и регенерации тканей, предупреждают гемолиз эритроцитов, нормализуют обмен веществ.

Кобамамид необходим для превращения метилмалоновой кислоты в янтарную, которая входит в состав липидной части миелина; а также для трансформации гомоцистеина в метионин. Последний является донатором метильных групп, идущих на синтез липотропного фактора (холина), ацетилхолина и т.п.

**Фармакологические эффекты:**

1. Нормализует процессы деления эритроцитов по нормобласгическому пути.

2. Предупреждает гемолиз эритроцитов при перницинозной анемии.

3. Обеспечивает миелинизацию нервных волокон.

4. Препятствует жировому перерождению клеток и тканей паренхиматозных органов.

**Фармакокинетика.** Цианокобаламин и его кофактор — кобамамид (ДБК) вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно). *Кобамамид* назначают и внутрь. Для его усвоения необходим специальный мукопротеин («внутренний фактор Касла»), синтезируемый обкладочными клетками слизистой оболочки желудка. Этот мукопротеин защищает кобамамид от использования его микроорганизмами кишечника. Всасывание происходит пассивно и активно, при участии специальных белков-транспортеров в гонкой кишке.

В крови ДБК связывается со специальными белками — транскобаламинами, которые транспортируют его в ткани. Кобамамид проникает через гематоэнцефалический барьер значительно лучше, чем цианокобаламин. Накапливается витамин B12 преимущественно в печени, с желчью поступает в кишечник и снова всасывается. Процесс энтерогепатической циркуляции препарата нарушается при заболеваниях кишечника, особенно выражение при дифилоботриозе, так как широкий лентец сам является активным потребителем данного витамина.

Экскреция витамина B12 происходит преимущественно почками в неизмененном виде.

**Взаимодействие.** *Не рекомендуется совместное введение (в одном шприце) растворов витаминов B12 и B1, В6,* так как содержащийся в молекуле цианокобаламина ион кобальта способствует их разрушению. Следует также учитывать, что витамин B12 может усилить аллергические реакции, вызванные витамином B1.

Нельзя сочетать цианокобаламин с препаратами, повышающими свертывание крови.

**Нежелательные эффекты:** повышение свертывания крови, тахикардия, боли в области сердца, аллергические реакции, повышение возбудимости Ц НС.

**Показания к применению.**

Критерии выявления гиповитаминоза B12:

1) снижение уровня витамина B12 в сыворотке крови ниже 100 пг/мл;

2) увеличение выведения с мочой метилмалоновой (более 3 мг/сут) и пропионовой (более 500 мг/сут) кислот;

3) увеличение количества гиперсегментированных нейтрофилов, которые являются предвестниками нарушения гемограммы (мегалобластная анемия).

**Основные показания:**

— мегалобластная анемия (Аддисона—Бирмера);

— гипотрофия;

— радикулиты, дегенеративные изменения в ЦНС (в последнем случае препарат выбора — кобамамид);

— гипохромная и гипопластическая анемии;

— жировая дистрофия печени.

**При** использовании витамина B12 необходимо систематически проводить анализ крови. В случае появления тенденции к развитию эритро- и лейкоцитоза — дозу препарата уменьшают или временно прекращают лечение.

**Витамин ВС**

Витамин Вс *{фолиевая кислота),* синтезируемый микрофлорой кишечника и содержащийся в растениях, яичном желтке, печени и т. п., состоит из следующих компонентов: ксантоптерина, пара-аминобензойной кислоты (ПАБК) и нескольких (2—3) остатков глутаминовой кислоты.

**Фармакодинамика.** Фолиевая кислота в организме (преимущественно в печени) в присутствии витаминов B12, С и Н (биотина) восстанавливается до тетрагидрофолиевой (фолеиновой, фолиниевой, фолиновой) кислоты, которая является кофактором ряда ферментов, участвующих в транспорте одноуглеродных остатков (метильной группы, формила, оксиметила, метилена и др.). Последние необходимы для синтеза углеродного скелета пуриновых и пиримидиновых оснований (главных компонентов нуклеиновых кислот), белков, отдельных аминокислот. В результате активируются деление клеток и регенеративные процессы.

**Фармакологические эффекты:**

1. Стимулирует эритропоэз, лейкопоэз, тромбоцитопоэз.

2. Способствует трофике и регенерации поврежденных тканей. **Фармакокинетика.** Синтетическая фолиевая кислота имеет только один остаток глутаминовой кислоты, что обеспечивает ее быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта. Фолиевая кислота, содержащаяся в пище, а также синтезируемая микрофлорой, усваивается только после отщепления «лишних» остатков

глутамата под влиянием кишечной конъюгазы. Активность этого фермента существенно снижена у больных спру, у алкоголиков. Витамин Вс попадает в кровь уже через 30 мин после его приема внутрь и очень быстро уходит в разные ткани, но преимущественно в печень и ликвор. Небольшая часть принятой фолиевой кислоты подвергается биотрансформации. Элиминация препарата осуществляется главным образом почками в неизмененном виде.

**Взаимодействие.** Витамин ВС часто комбинируют с витаминами B12, С, В2, В6, а также с препаратами железа для лечения анемий. Однако *их нельзя вводить в одном шприце.*

Фолиевую кислоту нельзя назначать одновременно с дифенилгидантоином (дифенином) и другими противоэпилептическими средствами, так как они образуют с ней невсасывающиеся комплексы.

При использовании антифолиевых препаратов (метотрексата, триметоприма и др.) необходимо компенсировать возникающий дефицит фолиевой кислоты. При этом препаратом выбора служит *кальция фолинат (лейковорин),* активная форма витамина ВС.

**Нежелательные эффекты:**

— диспепсические явления;

— высокие дозы могут вызвать бессонницу, а у людей с повышенной возбудимостью ЦНС — даже судороги (результат большего образования глутаминовой кислоты из гистидина под влиянием фолиевой кислоты; кроме того, фолиевая кислота, подобно пикротоксину, блокирует пресинаптическое торможение передачи возбуждающих импульсов);

— нарушение функции почек за счет возникновения гипертрофии и гиперплазии эпителия канальцев почек;

— новообразования *(особую осторожность следует соблюдать при назначении витамина ВС пожилым людям и людям, имеющим предрасположенность к онкологическим заболеваниям).*

**Показания к применению.**

Критерии гиповитаминоза ВС:

1) содержание витамина в сыворотке крови менее 3 нг/мл или в эритроцитах менее 140 нг/мл;

2) положительная гистидиновая проба: гистидин в дозе 200— 300 мг/кг (не более 15 г) назначают через рот; в организме он превращается в урокановую, а затем в глутаминовую кислоты, при недостатке фолиевой кислоты выведение с мочой урокановой кислоты увеличено, а глутаминовой — снижено;

3) изменение лейкоцитарной формулы: увеличение доли (с 5 до 10%) нейтрофилов с гиперсегментарными ядрами (более 4 долек), появление мегалобластических изменений и макроцитоза эритроцитов.

**Основные показания:**

— макроцитарная, мегалобластная, гипохромная и гипопластическая анемии;

— лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз;

— гипотрофия, замедление роста ребенка, нарушение созревания ЦНС;

— энтериты, дефекты слизистых оболочек (губ, полости рта) и кожи (опрелости);

— плохо заживающие раны.