

Антивитамины. Антагонисты витамина В₁ и подходы к коррекции их патогенного действия

Витамины представляют собой экзогенные органические вещества различного строения, содержащиеся в пище и необходимые в малых количествах для обеспечения нормального обмена веществ. Термин «витамины» предложил К. Функ (1912), изучая тиамин.

В организм витамины поступают с пищей; в организме синтезируется только витамин D₃ (в коже из 7-дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолетовых лучей) и никотинамид (из триптофана). Витамин К и ряд других синтезируются кишечной микрофлорой. Среди биохимических функций витаминов преобладают коферментные, т. е. активация определенных ферментов. При недостатке витаминов в организме развивается гиповитаминоз, при избытке — гипервитаминоз (особенно легко в случае повышенного потребления жирорастворимых витаминов, склонных к кумуляции).

В особую группу выделяются витаминоподобные вещества, такие как пангамовая кислота, холина хлорид, карнитин, липоевая кислота, оротовая кислота, метилметионин-сульфоний. В настоящее время случаи гиповитаминоза для них не описаны.

Без витаминов — обязательных для регуляции обмена веществ компонентов — жизнь человека и животных невозможна.

Менее изученным и недостаточно освещаемым в литературе вопросом являются антивитамины. Антивитамины — это вещества, различными путями препятствующие действию витаминов, оказывающие противоположное по сравнению с ними влияние на организм. Их можно разделить на две группы.

- Антивитамины, близкие по структуре к тому или иному натуральному витамину и оказывающие действие по типу конкурентного антагонизма с ним. По сути они являются антиметаболитами. Механизм их эффекта основан на взаимодействии с апоферментом с образованием неактивного комплекса и ингибировании соответствующих биохимических реакций.

- Антивитамины, способные изменять химическую структуру того или иного витамина, нарушать его всасывание или транспорт через мембраны. Это приводит к значительному снижению или даже утрате биологического эффекта витамина.

Среди антивитаминов известно немало лекарств, поскольку ингибирование биологической активности отдельных витаминов может служить эффективным механизмом фармакологического действия. История антивитаминов началась несколько десятилетий назад именно с получения вещества с подобными свойствами. Химики, синтезируя витамин В₉ (фолиевую кислоту), стремились усилить его биологическую активность. Фолиевая кислота участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот и белка, стимулирует деление клеток, кроветворение. Но ее синтетический аналог полностью утратил витаминную активность, приобретая новые, противоположные свойства: он подавлял развитие клеток, особенно злокачественных. В стремлении понять механизм лекарственного эффекта препарата удалось установить, что он является антагонистом фолиевой кислоты. Его действие обусловлено нарушением превращения фолиевой кислоты в дигидрофолиевую и далее в тетрагидрофолиевую. Так были получены первые антифолаты, в частности метотрексат, который до настоящего времени используется как противоопухолевое химиотерапевтическое средство и иммунодепрессант. Подробная характеристика лекарств, действие которых основано на антагонизме с витаминами, выходит за рамки цели настоящей публикации.

Антагонисты витаминов группы В

Лекарственные препараты для человека, механизм действия которых заключался бы в антагонизме с витамином В₁ (тиамином), в настоящее время отсутствуют. Их создание нельзя считать целесообразным, поскольку гиповитаминоз В₁ и угнетение тиаминзависимых метаболических путей представляет собой серьезную угрозу здоровью.

Водорастворимый витамин тиамин играет особо важную роль в обмене веществ, прежде всего углеводов и аминокислот. Его структурная формула представлена на рисунке 1.

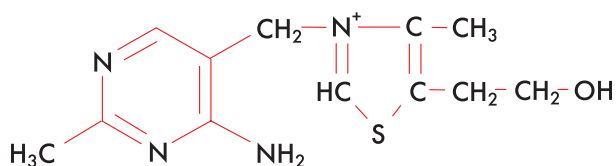


Рис. 1. Химическое строение тиамина

В ветеринарии используется ампролий (кокцидиостатин) — структурный аналог тиамина, производное пиримидина (рис. 2), активное в отношении кокцидий.

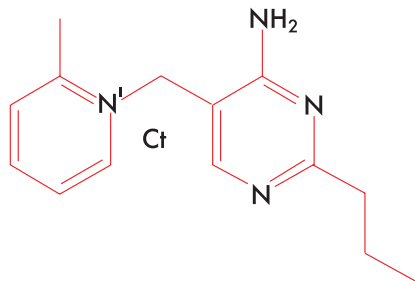


Рис. 2. Ампролий — структурный аналог тиамина

Ампролий действует в кишечнике, влияя на те виды кокцидий, которые паразитируют в слепой кишке и тонком кишечнике птицы. При пероральном введении он практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте, проявляя антикокцидийное действие в слизистой оболочке и подслизистом слое кишечника. Выводится в основном в неизменном виде через кишечник. В основе кокцидиостатического действия лежит конкурентный антагонизм с тиамином за транспортные системы клетки. Вытеснение тиамина из метаболизма кокцидий ведет к резкому угнетению их жизнедеятельности. Благодаря активному транспорту ампролий проникает в клетку паразита интенсивнее тиамина и замещает активные центры связывания тиамина, что приводит к нарушению углеводного обмена и гибели паразита.

Ампролий добавляют в комбикорм для профилактики (0,0075–0,0125%, т. е. 75–125 г на 1 т корма) и для лечения кокцидиоза кур (0,025%, т. е. 250 г на 1 т корма) в течение 5–7 дней. Эффективность активного транспорта ампролий проникает в клетку паразита интенсивнее тиамина и замещает активные центры связывания тиамина, что приводит к нарушению углеводного обмена и гибели паразита.

Ампролий обладает низкой токсичностью для теплокровных животных и человека, быстро выделяется из организма птиц и не вызывает нарушений деятельности иммунной системы. Опасность для человека может представлять только при поступлении в организм в больших количествах в случае отравления. Цыплята переносят его без каких-либо нежелательных явлений в концентрации до 0,07%, а взрослая птица — до 0,1% к корму. В рекомендуемых дозах препарат не оказывает неблагоприятного влияния на продукцию и качество яиц, однако длительное его применение может вызвать уменьшение прочности скорлупы яиц у кур-несушек. Полиневрит, вызываемый большими дозами ампролия, устраняют добавлением в корм тиамина в концентрации 0,01%. Убой птицы на мясо разрешен не ранее чем через 5 дней после окончания приема препарата.

К числу антивитаминов относятся не только лекарства, но и нелекарственные вещества, поступающие в организм человека и животных с пищей, водой, вдыхаемым воздухом.

Пиридин и четыреххлористый углерод обладают антагонистическим свойством по отношению к витамину В₆. Антагонистами витамина В₂ (рибофлавина) являются атербин, галактофлавин, изорибофлавин, которые конкурируют с витамином на уровне синтеза рибофлавиновых коферментов флавинадениндинуклеотида и флавинаденинмононуклеотида. В качестве антагонистов витамина В₆ (пиридоксина) выступают токсипиримидин и дезоксиридоксин. Токсипиримидин представляет собой спирт, полученный из пиримидиновой части молекулы тиамина. Это структурный аналог пиридоксала. При фосфорилировании токсипиримидина пиридоксалькиназой, очевидно, образуется продукт, обладающий антагонистическими свойствами относительно пиридоксальфосфата. У экспериментальных животных токсипиримидин вызывает двигательное возбуждение, которое купируется введением витамина В₆. 4-Дезоксиридоксин был создан как потенциальное противоопухолевое средство, однако оказался сильным нейротоксином, ингибирующим пиридоксальфосфатзависимые ферменты. Побочное действие некоторых лекарственных средств обусловлено антагонизмом с витамином В₆. К ним относится противотуберкулезный препарат изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты),

ингибирующий пиридоксалькиназу и характеризующийся значительной нейротоксичностью.

Антивитамины биологического происхождения

Наряду со структурными аналогами витаминов, которые способствуют развитию истинных авитаминозов, известны антивитамины биологического происхождения. К ним относятся белки, в том числе ферменты. Они расщепляют или связывают витамины, снижая их биологическую активность. Примером является аскорбатоксидаза, расщепляющая витамин С до неактивной дикетоглуконовой кислоты. Она содержится в овощах, ягодах и фруктах, в больших количествах — в огурцах, кабачках, цветной капусте и тыкве. Содержащиеся в плоде витамин С и разрушающий его фермент разобщены, но при кулинарной обработке и длительном хранении аскорбатоксидаза разрушает аскорбиновую кислоту. Так, за 6 ч хранения сырых размельченных овощей теряется более половины содержащегося в них витамина С. При отжимании соков в результате контакта аскорбиновой кислоты и аскорбатоксидазы процесс ускоряется: для окисления половины витамина С в тыквенном соке требуется лишь около 15 мин, в капустном — 35 мин. За 1–2 мин прогревания при температуре 100 °С аскорбатоксидаза инактивируется.

Гликопротеид белка куриного яйца авидин очень прочно связывает биотин (витамин Н) с образованием неактивного комплекса. Биологическая целесообразность наличия этого антивитамина в яйце остается неясной. Скармливание большого количества сырого яичного белка животным приводит к острой биотиновой недостаточности (сопровождается дерматитами, параличом). Авидин используют в биохимических исследованиях для доказательства зависимости активности ферментов (пируваткарбоксилазы, карбамоилфосфатсинтетазы и др.) от биотина.

Соевый белок, особенно в сочетании с кукурузным маслом, способен ослабить действие витамина Е (токоферола). Это обусловлено наличием в сое антивитаминов токоферола. Подобный эффект наблюдается и при употреблении сырой фасоли. Термическая обработка этих продуктов приводит к разрушению антагонистов витамина Е и устраняет риск гиповитаминоза. Это следует учитывать тем, кто увлекается потреблением сырой пищи.

Антагонисты витамина В₁ (тиамина)

К ним относится группа веществ различного происхождения, в числе которых структурные аналоги (уже рассмотренный ампролий, а также окситиамин, пиритиамин, неопиритиамин) и фермент, разрушающий витамин (тиаминаза).

Замещение метильной группы в молекуле тиамина на этильную, пропиловую или изопропиловую приводит к образованию соединения с незначительной В₁-витаминной активностью, а замещение ее водородом снижает эту активность до 5%. Бутильный аналог, подобно окситиамину и пиритиамину, является конкурентным антагонистом тиамина. Окситиамин в лабораторных условиях легко получить путем обработки тиамина кипящей соляной кислотой. В бытовых условиях окситиамин образуется при кипячении кислых ягод и фруктов, например в процессе приготовления компотов. Пиритиамин вместо тиазолового цикла содержит пиридиновый.

Структурные аналоги проявляют антагонизм с тиаминном как на этапе его всасывания и распределения в организме, проникновения в ткани через гистогематические барьеры, так и в клетках, препятствуя включению тиамина в метаболические процессы.

Тиамин хорошо растворим в воде. Всасывание обычных количеств витамина в кровь происходит в тонкой кишке (преимущественно в двенадцатиперстной) путем активного транспорта, регулируемого ионами Na⁺, а с повышением количества тиамина всасывается также путем диффузии. Существует и опосредованный переносчиком, независимый от Na⁺ механизм всасывания тиамина, актуализирующийся в условиях дефицита тиамина. Установлено строение белкового переносчика тиамина SLC19A3, который содержит 12 трансмембранных доменов, и идентифицирован его ген у человека и мыши. Человеческий SLC19A3 включает 496 аминокислотных остатков. Функция этого высокоаффинного переносчика — транспорт тиамина в клетку. Некоторые авторы называют его рецептором, однако в реализации внутриклеточных биохимических

Продолжение на стр. 56.

Антивитамины. Антагонисты витамина В₁ и подходы к коррекции их патогенного действия

Продолжение. Начало на стр. 55.

эффектов тиамин он не участвует, являясь мембранной транспортной системой.

Пиритиамин и другие структурные аналоги способны изменять направление транспорта тиамин в месте его всасывания (в тонкой кишке) — из стенки в просвет. В результате тиамин не только не всасывается из кишечника в кровь, но и выводится из организма в повышенном количестве. Это следствие конкуренции за мембранный переносчик витамина В₁. Ингибитором транспорта тиамин через клеточную мембрану простейших является его рассмотренный выше структурный аналог ампролий.

Пиритиамин в отличие от окситиамин способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, уменьшает поступление тиамин из крови в цереброспинальную жидкость и в нейроны, а также вытесняет его из нервных клеток, что объясняется конкуренцией за механизмы активного транспорта.

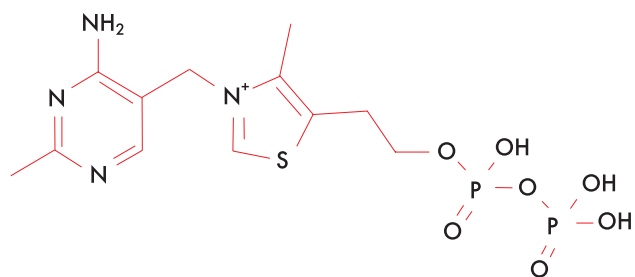


Рис. 3. Тиаминдифосфат – коферментная форма тиамин

Механизмы токсического действия антагонистов тиамин

Для характеристики механизма токсического действия антагонистов тиамин рассмотрим биохимические свойства витамина В₁. Основное коферментное значение имеет тиаминдифосфат (кокарбоксилаза), структурная формула которого представлена на рисунке 3. Он образуется в клетках с участием тиаминкиназы. В виде кофермента, на долю которого приходится до 80% пула витамина В₁ в организме, тиамин обеспечивает функционирование нескольких ферментных систем. Тиаминзависимым ферментам, как правило, необходим двухвалентный металл — Mg²⁺ или Mn²⁺. Тиаминдифосфат нужен для функционирования пируватдегидрогеназного и 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплексов, осуществляющих окислительное декарбоксилирование пирувиновой и α-кетоглутаровой кислот с высвобождением метаболической энергии. Между уровнем тиаминдифосфата и почечной экскрецией тиамин существует обратная связь. Еще один тиаминзависимый фермент — транскетолаза — обеспечивает функционирование пентозофосфатного цикла, в котором образуются НАДФН и рибозо-5-фосфат, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот и ряда аминокислот. Реакции, обеспечиваемые тиаминдифосфатом, представляют собой α-расщепление, приводящее к образованию связанного с тиаминном активного альдегида. Таким образом, тиамин особенно важен для регуляции обмена углеводов и аминокислот.

При сахарном диабете тиамин уменьшает образование продуктов гликозилирования протеинов, липидов, нуклеиновых кислот, активируя пентозный цикл и цикл трикарбоновых кислот. Эти механизмы препятствуют развитию микроангиопатии и нейропатии.

Важны и некоферментные функции тиамин. В нервной системе этот витамин (особенно в форме тиаминтрифосфата) участвует в синаптической передаче нервных импульсов за счет влияния на высвобождение ацетилхолина из нервных клеток и антихолинэстеразной активности. Тиаминтрифосфат является донатором фосфата для одного из белков холинорецептора. Все эти механизмы способствуют улучшению нервно-мышечной проводимости. Тиамин также участвует в регуляции клеточного цикла, в том числе механизмов апоптоза. Нарушение этих функций может иметь значение в патогенезе болезни Альцгеймера, энцефалопатии Вернике.

За счет структурного сходства с витаминами их антагонисты способны трансформироваться в организме человека, превращаясь в ложный кофермент. В дальнейшем, вступая во взаимодействие со специфическим белком, он заменяет истинный кофермент соответствующего витамина. Однако, заняв его место, антивитамины не могут выполнить биологическую роль витамина. Соответствующие метаболические процессы замедляются, поскольку не могут протекать без участия катализатора.

Подобным образом структурные аналоги витамина В₁, демонстрируя некоторые различия, препятствуют образованию

тиаминдифосфата и нарушают коферментные функции тиамин. Так, окситиамин, проникнув через мембрану в клетку, взаимодействует с тиаминкиназой, слабо ингибируя ее; образует актиокофермент окситиаминдифосфат и далее — окситиаминтрифосфат. Это значительно замедляет ферментные реакции, зависящие от тиаминдифосфата, и вызывает выраженный окислительный стресс. Вследствие снижения активности пируватдегидрогеназного комплекса окситиамин вызывает накопление избыточных количеств пирувиновой кислоты, что ведет к неврологическим расстройствам. Аналогичное влияние оказывает и пиритиамин — наиболее сильный антагонист витамина В₁, обладающий высокой нейротоксичностью. В отличие от остальных тиаминных антагонистов он значительно ингибирует тиаминкиназу и, как было показано в экспериментальных исследованиях, сопровождается неврологическими нарушениями, имитирующими таковые при болезни бери-бери.

Механизм нейротоксического действия антагонистов тиамин, связанный с нарушением его коферментной функции, доказан экспериментально. При введении в рацион телят ампролий и пиритиамин в результате тиаминной недостаточности происходит спазм конечных отделов церебральных артерий, что приводит к локальной ишемии с развитием очаговых некрозов в коре и отека мозга. В крови больных животных наблюдается уменьшение уровня тиамин, накопление пирувата и снижение активности тиаминзависимых ферментов — карбоксилазы и транскетолазы. Нельзя исключить конкурентное вмешательство ряда структурных аналогов и в некоферментные функции тиамин, поскольку пиритиамин и окситиамин (но не ампролий) усиливают апоптоз в астроцитах головного мозга крысы.

Антагонисты витамина В₁ другой химической природы обнаружены в продуктах растительного происхождения. Так, 1,8 мг 3,4-дигидроксикоричной кислоты, выделенной из ягод черники, достаточно для нейтрализации 1 мг тиамин. Эта кислота встречается и в других растениях. Антиаминовые факторы также содержатся в таких пищевых продуктах растительного происхождения, как рис, шпинат, брюссельская капуста, вишня и др. Следует отметить, что интенсивность их антивитаминого действия незначительна, поэтому существенного значения в развитии гиповитаминоза В₁ они не имеют. Более серьезную роль, по-видимому, могут играть антиаминовые факторы, содержащиеся в кофе и чае, такие как ортодифенолы и ряд флавоноидов, поскольку они не разрушаются при нагревании в процессе приготовления этих напитков.

Ферментным антагонистом витамина В₁ является тиаминаза. Это фермент класса гидролаз, катализирующий гидролиз тиамин. Тиаминаза разрушает витамин В₁ в пищевых продуктах в процессе их изготовления и хранения, катализируя реакцию нуклеофильного замещения у метиленовой группы тиамин с образованием неактивных соединений — свободного тиазола и сульфокислоты (рис. 4):

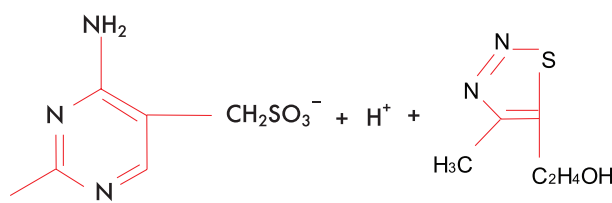
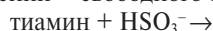


Рис. 4. Схема расщепления витамина В₁ под влиянием тиаминазы

Этот фермент, представленный минимум двумя формами, содержится в ряде продуктов растительного и животного происхождения. Наличие тиаминазы доказано у нескольких видов грибов, растений и у определенных видов рыб. Обнаружена она и у некоторых бактерий.

Особенно велика активность тиаминазы у пресноводных рыб (например, карповых). В звероводческих хозяйствах включение сырого карпа в рацион лисиц вызывало у животных развитие типичного авитаминоза В₁. Этот фермент обнаружен и в других рыбах, причем не только пресноводных. При медицинском обследовании жителей Таиланда у многих выявлен дефицит тиамин, хотя в Юго-Восточной Азии рацион традиционно богат этим витамином за счет потребления риса. Выяснилось, что обуславливает дефицит витамина В₁ тиаминаза, содержащаяся в рыбе, которую население в больших количествах потребляет в сыром виде. Фермент содержится в голове, внутренних органах и мышечной ткани рыбы.

К видам рыбы, богатым тиаминазой, относятся карп, щука, килька, сардина, мойва, морской лещ. У трески, наваги, бычков и ряда других видов морской рыбы тиаминаза

отсутствует. В отличие от выше рассмотренных термостабильных антагонистов витамина В₁ синтетического и растительного происхождения тиаминаза, будучи белковым веществом, разрушается при нагревании в процессе приготовления рыбных блюд. Иными словами, тиаминаза инактивируется при варке рыбы. Это важно учитывать и в приготовлении пищи для человека, и в кормлении животных. Сырая или полусырая рыба может спровоцировать развитие гиповитаминоза В₁.

Обсуждая участие тиаминазы в развитии дефицита витамина В₁, нельзя обойти вниманием так называемую гаффскую болезнь. Это остро протекающее заболевание (синонимы — юксовская болезнь, сартланская болезнь) sporadически возникает среди хищных рыб, некоторых плотоядных животных и птиц, питающихся больной рыбой. Больная рыба токсична для людей. Более 70 лет назад в различных районах Западной и Восточной Европы появились сообщения о заболевании рыб, при поедании которых у плотоядных животных и людей развивается тяжелое заболевание.

К настоящему времени зарегистрировано более десяти энзоотий и одновременно эндемий, возникающих в удаленных друг от друга географических пунктах без какой-либо эпизоотологической и эпидемиологической связи между предыдущими случаями заболевания рыб, животных и людей. Возникновение болезни ряд исследователей объясняет загрязнением водоемов сточными водами, токсичностью прибрежной спорыньи, склерозии которой поедают рыбы. Однако наиболее вероятной причиной заболевания и гибели рыб, а также приобретения ими ядовитых свойств служат токсины сине-зеленых водорослей. Отмечено, что в исследуемых водоемах массовая гибель рыб (окуня, ерша, ряпушки и др. видов) наблюдается одновременно с развитием сине-зеленых водорослей. При изучении влияния летальных количеств сине-зеленых водорослей (в основном Microcystis aeruginosa) на окуней, судаков и язев установлено, что рыба гибнет в основном в результате авитаминоза В₁, усугубляемого ухудшением гидрохимического режима. Недостаток витамина В₁ в организме рыб возникает из-за его разрушения тиаминазой, которую обнаруживают в сине-зеленых водорослях. В тканях рыбы, находящейся в воде с летальным для нее количеством сине-зеленых водорослей (≥0,5–5,0 г/л), значительно возрастает активность тиаминазы. Нарушение метаболизма бывает настолько велико, что влечет за собой расстройства функций нервной системы (судороги, параличи) и даже гибель рыб. Токсины сине-зеленых водорослей поступают в тело рыбы через пищеварительный тракт при поедании сине-зеленых водорослей, а также посредством адсорбции зоопланктоном из воды, куда они переходят в результате процессов жизнедеятельности или распада водорослей и дальнейшей аккумуляции их в звеньях трофической цепи. Развитие авитаминоза В₁ у рыб под воздействием токсинов сине-зеленых водорослей подтверждено экспериментально. Инъекции тиамин хлорида окуням, судакам и язям устраняли явления паралича и предотвращали гибель подопытных рыб, в то время как рыба, не получившая витамин, погибла через 2 ч после первых признаков паралича.

Причины и последствия дефицита витамина В₁

Рассмотрим последствия недостатка тиамин у человека. Суточная потребность в витамине В₁ составляет ≥0,23 мг на каждые 1000 ккал потребленной пищи, но не менее 0,8 мг/сут. В литературе встречаются рекомендации и больших количеств: 0,5 мг на каждые 1000 ккал, приблизительно 1,0 мг/сут для женщин, 1,2–1,4 мг для большинства мужчин (W. Gottlieb et al., 1984); до 2–3 мг/сут, причем в возрасте до 10 лет рекомендуется 0,3–1,4 мг/сут, в подростковом и юношеском возрасте — 1,5–1,7 мг/сут, мужчинам трудоспособного возраста — 1,5–2,6 мг/сут, женщинам — 1,3–1,9 мг/сут, в возрасте старше 60 лет — 1,1–1,4 мг/сут (Г.И. Румянцев и соавт., 1985). Во время беременности и лактации потребность организма в тиамине возрастает. В организме человека витамин В₁ не депонируется. На фоне повышенного поступления тиамин в организм после насыщения им тканей (преимущественно печени, нервной ткани и особенно миокарда и скелетных мышц) возрастает почечная экскреция тиамин, в основном в неизменном виде. При дефиците в рационе витамина В₁ симптомы недостаточности появляются через 2–3 нед.

Дефицит тиамин у населения даже экономически развитых стран встречается довольно часто (у 25–35% населения США, Западной Европы и Австралии). В Украине наблюдается аналогичная ситуация, а у детского населения частота недостаточности витамина В₁ достигает 60–80%. Это обусловлено недостаточным потреблением или снижением усвоения витамина (в частности, после резекции тонкой кишки, где происходит его всасывание). Гиповитаминозу В₁

способствуют алкоголизм, физические перегрузки, активная нервно-психическая деятельность, воздействие шума, вибрации, перегревание или переохлаждение, напряжение приспособительных механизмов в ответ на экстремальные значения метеотропных, хронобиологических факторов. В особую группу причин дефицита тиамин можно выделить заболевания пищеварительной системы, в том числе печени, дисбиоз кишечника. К факторам риска развития гиповитаминоза В₁ относят, как уже подчеркивалось, нарушения рациона с употреблением продуктов питания, обладающих антиаминовыми свойствами: рыбы семейства карповых, атлантической сельди, чая, кофе, брюссельской капусты, цикория, черники, черной смородины.

Для клинической картины дефицита витамина В₁ характерны прежде всего нарушения функций нервной системы — повышенная раздражительность, утомляемость, рассеянность, снижение памяти, зябкость, нарушения сна и координации движений, мышечные судороги; возможен полиневрит. Также могут присоединяться изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, одышка, отеки) и желудочно-кишечного тракта (секреторные расстройства, абдоминальная боль, рвота, дискинезии желудка и кишечника, диарея или запоры); возможно снижение массы тела. К числу ранних симптомов недостаточности витамина В₁ относятся изменения языка — он становится суховатым, темно-красного цвета со слабо выраженными сосочками. У детей наиболее выражены изменения со стороны нервной системы: капризность, быстрая утомляемость, боли по ходу нервов, снижение сухожильных рефлексов. У маленьких детей нередко наблюдается гиперестезия, плаксивость, плохой сон, угасание рефлексов, общая и частичная скованность. Недостаточное обеспечение тиамином в период лактации отрицательно сказывается на нервно-психическом развитии ребенка.

Лабораторными признаками дефицита витамина В₁ считаются снижение его уровня в плазме крови <14,8 ммоль/л, в суточной моче <100 мкг, а также повышение уровня пировиноградной кислоты в плазме >0,114 ммоль/л и суточной моче >30 мкг.

Современные подходы к коррекции недостаточности витамина В₁

Дозировки препаратов тиамин для коррекции начальных стадий гиповитаминоза должны полностью обеспечивать физиологическую потребность, которой соответствует его содержание в поливитаминных и поливитаминно-микроэлементных препаратах. В большинстве из них тиамин представлен гидрохлоридом, его доза колеблется, как правило, от 0,25 до 3 мг.

Для терапевтического применения тиамин (прежде всего в неврологии, диабетологии, гепатологии) требуются более высокие дозы, содержащиеся в специальных лекарственных препаратах.

В последние годы закономерно возрастает интерес к жирорастворимым соединениям тиамин. К ним относятся наиболее полно изученные октотиамин и бенфотиамин, а также фуросультамин и тиаминдисульфид. Одним из препаратов, содержащих жирорастворимые вещества с В₁-витаминной активностью, которые представлены на фармацевтическом рынке Украины, является Нейровитан («Мегаком»).

Нейровитан (таблетки, покрытые оболочкой) содержит 4 витамина в лечебных дозах: октотиамин (тиамин-8-(метил-6-ацетилдигидротиоктат)-дисульфид — вещество с В₁-витаминной активностью длительного действия) — 25 мг; витамин В₂ (рибофлавин) — 2,5 мг; витамин В₆ (пиридоксин) — 40 мг; витамин В₁₂ (цианокобаламин) — 250 мкг.

Подробный анализ всех аспектов применения этих препаратов выходит за рамки темы настоящей публикации. Важно отметить, что жирорастворимые соединения витамина В₁ фактически являются провитаминами, поскольку тиамин высвобождается из них уже после всасывания. Их молекулы неполярны, что способствует пассивному транспорту путем диффузии с быстрым созданием высоких концентраций в крови и тканях.

Липовая (тиоктовая) кислота, образуя с тиамином липофильное соединение октотиамин, способствует более полному всасыванию витамина В₁. У здоровых добровольцев октотиамин при пероральном приеме в отличие от водорастворимого тиамин гидрохлорида имеет значительно более высокую биодоступность. В крови октотиамин создает устойчиво высокую внутриклеточную концентрацию витамина В₁ — около 66% от общего количества через 1 ч и >80% через 3 ч. Важно, что почечная экскреция витамина В₁ даже в случае десятикратного повышения пероральной дозы октотиамин также возрастает значительно больше, чем при использовании тиамин гидрохлорида.

Опыты на животных показывают, что после введения октотиамин содержание витамина В₁ в печени значительно выше, чем при использовании тиамин гидрохлорида. В организме октотиамин метаболизируется с образованием липовой кислоты. Заслуживает внимания, что в соотношении 1:5 липовая кислота и тиамин всасываются в желудочно-кишечном тракте и поступают в различные ткани

максимально интенсивно, причем процесс всасывания сопровождается повышением активности Na⁺/K⁺-АТФазы. В низких концентрациях липовая кислота повышает стабильность тиамин в растворах. Влияние на фармакокинетические параметры является двусторонним: в опытах на мышцах потребление головным мозгом введенной с тиамин меченой ³⁵S-липовой кислоты в течение 18 ч возрастает в несколько раз.

Таким образом, липофильные формы тиамин имеют высокую биодоступность, способствуют быстрому восполнению дефицита тиамин В₁, создают его высокую внутриклеточную концентрацию и обеспечивают интенсивное включение в метаболизм.

α-Липовая кислота в составе октотиамин не только благоприятно влияет на фармакокинетические параметры витамина В₁, но и оказывает синергическое действие — служит коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот. α-Липовая кислота окисляет связанный с тиамином активный альдегид; ацильный остаток, образующийся при окислительном декарбоксилировании кетокислоты, присоединяется к ней и далее переносится на ацетилкоэнзим А. Таким образом, α-липовая кислота регулирует липидный и углеводный обмен, улучшает функциональное состояние печени. Имеют значение и антиоксидантные свойства этой кислоты. Следовательно, их сочетание в составе октотиамин является весьма удачным. Накоплен значительный клинический опыт применения октотиамин и препарата Нейровитан в неврологии и психиатрии, педиатрии, в том числе у детей раннего возраста,

а также в дерматовенерологии, эндокринологии (при лечении сахарного диабета), гинекологии и гастроэнтерологии.

Следует отметить, что поступление антивитаминов В₁ в организм в рутинных условиях трудно оценить количественно. Поскольку жирорастворимые соединения витамина В₁ отличаются от водорастворимых гораздо большей биодоступностью, высокой скоростью включения в метаболические процессы, значительной продолжительностью и выраженностью фармакологического эффекта, можно полагать, что именно жирорастворимые формы способны обеспечить наиболее эффективную защиту от антагонистов тиамин.

Первое преимущество возникает уже на этапе всасывания тиамин. Благодаря липофильности соединения витамина В₁ всасываются путем простой диффузии. Антагонисты, конкурирующие с витамином за механизм активного транспорта, в этот процесс не вовлекаются. Кроме того, быстрое создание высоких концентраций тиамин в тканях и его длительное действие при использовании жирорастворимых форм может противостоять конкуренции со стороны антагонистических структурных аналогов лучше, чем при использовании водорастворимых препаратов.

Таким образом, применение лицами с повышенным риском гиповитаминоза В₁ именно жирорастворимых соединений тиамин может стать перспективным направлением его профилактики и лечения.

Список литературы находится в редакции.



Комплекс
вітамінів
групи В

№1
в Україні*

НЕЙРОВІТАН®

В₁₂

В₁

В₂

В₆

Загально характеристика:
 склад: 1 таблетка Нейровітану містить: октотіаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину (гідрохлориду) 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг.
Фармакологічні властивості. Збалансований комплекс вітамінів групи В. Для препарату визначається вітамінний, які входять до його складу.
 Октотіамін (комбінація вітаміну В1 і α-ліпової кислоти) бере активну участь в обміні вуглеводів і жирів, необхідний для синтезу нуклеїнових кислот. Потенціює дію ацетилхоліну, що бере участь у передачі нервового імпульсу. Відіграє важливу роль у регулюванні функцій м'язової і вегетативної нервової системи. Посилює тканинне дихання, покращує надходження кисню до клітин шкіри.
 Рибофлавін (вітамін В2) входить до складу численних окисно-відновних ферментів. Бере участь у тканинному диханні і синтезі АТФ, синтезі видих жирних кислот і інших процесах енергозабезпечення клітин. Вивільняє антиоксидантні властивості, бере участь у кровотворенні, сприяє підвищенню рівня гемоглобіну та еритроцитів. Покращує зір, підвищує сприйнятливість кольору і адаптацію до темряви.
 Піридоксин (вітамін В6) — компонент, необхідний для метаболізму амінокислот, жирів і вуглеводів, а також для синтезу фізіологічних регуляторів, таких як серотонін і гістамін. Бере участь у розщепленні холестерину, синтезі і живленні мієлінової оболонки периферичного нерва та аксону. Недостатність вітаміну В6 призводить до розвитку нейропатії і судом.
 Ціанокобаламін (вітамін В12) бере участь у білковому, жировому і вуглеводному обміні. Забезпечує жировому переродженню печінки. Сприяє знизженню рівня холестерину у крові та його виведенню із кровоносних судин. Стимулює синтез білка, нормалізує процеси росту і розвитку. Регулює процеси кровотворення. Підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів і активує дію ретикулоендоцеліальної системи, посилює імунітетний захист організму.
Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгії, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія тригемічного нерва, парестезія, периферичні нейропатії, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія.
Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо: дорослим і дітям старше 3 років.
 Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу.
 Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Влітний призначають 1 таблетку на добу, в післялітний період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування — 2 - 4 тижні. Побічна дія. Можливі диспептичні розлади, алергічні реакції у вигляді дерматиту при підвищеній чутливості до вітамінів групи В.
 Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Дітям вік до 3 років.
Особливості застосування. Влітність і годування груддю препарат можна призначати, не перевищуючи рекомендовані дози, та з урахуванням співвідношення користь для жінки і ризик для плода (дитини).
Умови відпуску. Без рецепта.
Упаковка. По 10 таблеток у блистері з ПВХ та фольги, 3 блистери в картонній коробці.

* За даними дослідження системи "Фармистандарт" ТОВ "Софтінформ" в АТС класі А11ДВ, А11ЕА серед пероральних комплексів за 2009 рік.
 Інформація для спеціалістів. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції.
 Р.п.: МОЗ України №24/7433/01/01 від 11.12.2007

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія