



№4 • 2020

ДЛЯ ТЕХ, КТО ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩЕМ

ПРАКТИКА педиатра

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИИ
ВОДОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ
ВИТАМИНА D НА ОСНОВЕ МИЦЕЛЛ

Репринт

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2658 - 7319



9 772658 731001 >

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИИ ВОДОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ ВИТАМИНА D НА ОСНОВЕ МИЦЕЛЛ

О.А. Громова, д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Ключевые слова: витамин D, мицеллированная форма, биоусваиваемость витамина D
Keywords: vitamin D, micelle form, bio absorption of vitamin D

Водорастворимая (мицеллированная) форма витамина D весьма эффективна для коррекции гиповитаминоза D, особенно у детей с нарушениями всасывания жиров (гипофункция печени, желчного пузыря, муковисцидоз и др.). В настоящей работе показано, что мицеллообразование (т. е. формирование нанодисперсной эмульсии) играет ключевую роль для усвоения витамина D из пищевых продуктов и фармакологических препаратов.

Витамин D – жирорастворимый витамин-гормон, влияющий на широкий спектр физиологических процессов, включая формирование структуры кости, иммуномодуляцию, развитие нервной системы, регуляцию сосудистого тонуса и артериального давления. Достаточная обеспеченность витамином D характеризуется противоопухолевым, нейропротекторным и нейротрофическим эффектами [1].

Для осуществления своих разносторонних биологических эффектов жирорастворимый витамин D должен эффективно всосаться из тонкого кишечника, поступить в кровь. Обогащенная биологически активными формами витамина D кровь доставляет витамин ко всем тканям организма, в которых расположены рецепторы витамина D (VDR).

ВСАСЫВАНИЕ И БИОДОСТУПНОСТЬ

Скорость кишечного всасывания витамина D наиболее высока в проксимальных и сред-

них сегментах тонкой кишки [2]. При этом, как и в случае с другими жирорастворимыми витаминами [3], всасывание витамина D существенно зависит от присутствия других нутриентов [4].

Фармакологические и физико-химические исследования показали, что кишечная абсорбция витамина D наиболее полно происходит из растворов т. н. мицелл [5]. В физической химии мицеллы (от лат. *mīca* – крупинка) – коллоидные наночастицы, образующие мелкодисперсную взвесь в большом объеме растворителя. В биологических системах такими растворителями являются водные растворы, образующие внутреннюю среду организма.

Мицеллы – наночастицы (10...1000 нм в диаметре) с «жировой начинкой» (содержащей витамин D) и гидрофильной оболочкой, которая позволяет наночастицам равномерно распределяться по всему объему водного раствора (рис. 1). Именно за счет образования мицелл и происходит солюбилизация витами-

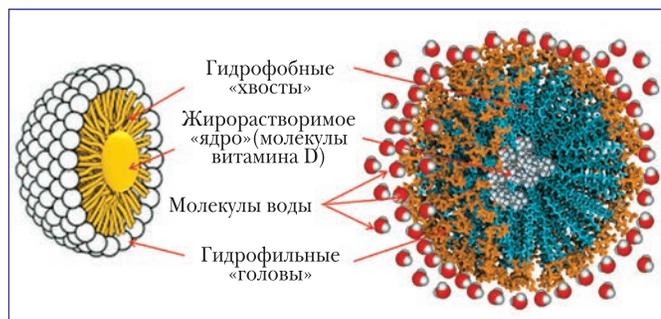
на D (т. е. переход в водорастворимую форму) [6]. В настоящей работе рассмотрены результаты фармакологических исследований витамина D, указавшие на принципиальное значение мицеллообразования для полноценного всасывания витамина D.

МИЦЕЛЛООБРАЗОВАНИЕ И БИОУСВАИВАЕМОСТЬ ВИТАМИНА D

Мицеллообразование имеет важное значение для усвоения организмом жирорастворимых витаминов и сложных липидов. Соли желчных кислот, образуемые в печени и секретируемые из желчного пузыря, стимулируют мицеллообразование жирных кислот. Именно за счет этих мицелл и осуществляется всасывание сложных липидов (например, лецитина) и жирорастворимых витаминов (A, D, E и K) в тонком кишечнике. В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются в кишечном транзите под действием природных эмульгаторов – желчных кислот.

Рисунок 1

Мицеллярные структуры, образуемые поверхностно-активными веществами в водном растворе.

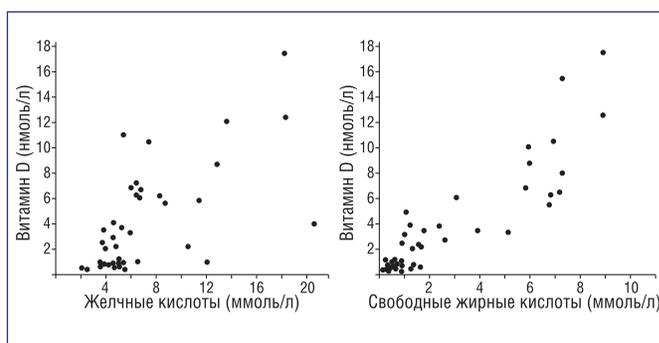


Результаты клинических исследований подтвердили важность солюбилизации и мицеллообразования для усвоения витамина D. Всасывание витамина D₃ в тощей кишке оценивалось у здоровых добровольцев после стандартизированного для всех участников завтрака (каша, йогурт, напиток). Изучение кривых концентраций витамина D₃ в водной фазе в течение 30 минут после приема пищи показало, что более высокое всасывание коррелировало с более

высокими уровнями желчных кислот и свободных жирных кислот (рис. 2). Существование таких корреляций соответствует образованию смешанных мицелл (витамин D₃, липиды, желчные кислоты) в водной фазе [7].

Рисунок 2

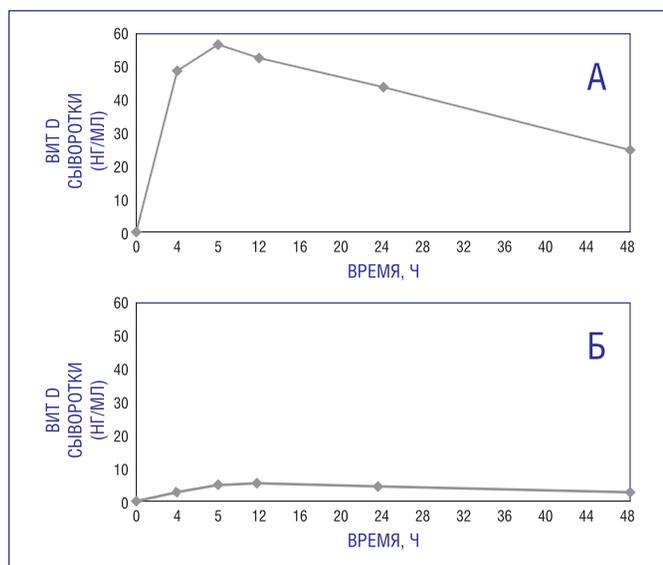
Корреляции между концентрациями желчных кислот, жирных кислот и уровнями витамина D у здоровых добровольцев. Корреляции статистически достоверны (p<0,001).



В клиническом исследовании было показано, что эмульгатор d-альфа-токоферол-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат (ТПГС) усиливает всасывание витамина D при хронической холестазе у детей. Сравнение эффектов приема 1000 МЕ/кг витамина D и приема той же дозы витамина D в смеси с ТПГС (25 МЕ/кг) показало, что у пациентов с холестазом прием только витамина D не приводил к достоверному повышению уровней 25-гидроксивитамина в крови (вследствие существенного снижения секреции желчных кислот). В то же время прием витамина D в смеси с ТПГС показал площадь под кривой на +156±33 нг•ч/мл большую по сравнению с витамином D (p<0,001), что соответствовало подъему уровней витамина в среднем на 5,2±1 нг/мл (рис. 3). Наблюдения за пациентами в течение 3 месяцев показали, что у пациентов с изначально низкими уровнями витамина (менее 15 нг/мл) происходила нормализация (до достижения диапазона уровней 16–52 нг/мл), в то время как у пациентов с изначально нормальным уровнем концентрация удерживалась в диапазоне нормы [8].

Рисунок 3

Всасывание витамина D в смеси с эмульгатором ТПГС (альфа-токоферол-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат) в группе здоровых (А) и в группе пациентов с холестаазом (Б). Штрихпунктирная линия на слайде (Б) указывает на неспособность пациентов с холестаазом усваивать немиецелированную форму витамина D без добавления эмульгатора, что стимулирует мицеллообразование.



Эксперименты показывают возможность использования «нестандартных» эмульгаторов для приготовления водорастворимых форм витамина D. Например, мицеллы на основе *хитозаноидов* позволяют осуществить пролонгированное высвобождение витамина D₃ [9]. Стабильность и биодоступность витамина D, инкапсулированного в казеиновых мицеллах, несколько повышается по сравнению с обычными эмульгаторами [10]. Перспективным эмульгатором для создания мицелл для переноса жирорастворимого витамина D также является стандартизированный изолят соевого белка [11, 12].

Некоторые вещества могут, наоборот, затруднять всасывание витамина D. В эксперименте фитостеролы (например, из рапсового масла, облепихи, кукурузы) ухудшают всасывание витамина D в кишечнике: биодоступность холекальциферола была в 15 раз ниже

в присутствии бета-ситостерола ($p < 0,05$). Отчасти это можно объяснить именно воздействием на мицеллообразование: фитостеролы могут вытеснять схожий по структуре холекальциферол в смешанных мицеллах [13]. Холестирамин связывает желчные кислоты и нейтрализует их способность к мицеллообразованию. В эксперименте было показано, что всасывание 10 мкг витамина D достоверно снижалось при добавлении холестирамина к диете, что приводит к нарушению мицеллообразования [14].

О МИЦЕЛЛООБРАЗОВАНИИ В ВОДРАСТВОРИМОМ ПРЕПАРАТЕ ВИТАМИНА D

Существует водорастворимая форма холекальциферола (препарат Аквадетрим®). В состав 1 мл раствора (30 капель) входит 15 000 МЕ активного вещества (т. е. в 1 капле – 500 МЕ). В этой форме витамин D₃ переводится в водную фазу именно за счет мицеллообразования с использованием полиэтиленгликолевого эмульгатора глицерилрицинолеата макрогола (субстанция Cremophor®EL, далее – Кремофор).

Кремофор – полиэтоксилированная форма касторового масла, которую получают из смеси касторового масла с окисью этилена в молярном соотношении 1:35. В водных растворах данный эмульгатор солюбилизует (т. е. переводит в мицеллообразную форму) жирорастворимые витамины А, D, Е и К.

Кремофор смешивается с олеиновой и стеариновой кислотами, додециловыми и октадециловыми жирными спиртами, касторовым маслом и многими жирорастворимыми веществами в любых соотношениях. Когда доля эмульгатора снижается до 5–10% от нерастворимого в воде вещества, создаются условия для мицеллообразования, что и используется для создания фармацевтических препаратов на основе жирорастворимых витаминов (в т. ч. витамина D) в водных растворах для перорального и местного применения [15].

Кремофор повышает биодоступность сеокальцитола (22-24-диен-1-альфа, 25-дигидроксивитамин D₃): биодоступность этой формы витами-

на D составила 15%, 21% и 28% для полиэтиленгликоля, триглицеридов со средней длиной цепи и эмульгирующей смеси с 50% Кремофора соответственно. На биодоступность витамина D из раствора ПЭГ влияет совместный прием препарата с пищей (+14%), в то время как биодоступность из составов на основе липидов и Кремофора значительно меньше зависит от приема пищи (+5%). Данная зависимость, очевидно, связана с наличием липидов в пище и с эмульгирующими свойствами Кремофора [16, 17].

В России зарегистрированы различные формы витамина D (таблица). Среди этих препаратов эргокальциферол (витамин D₂), форма витамина D растительного происхождения, проявляет крайне малую витаминную активность, в связи с чем практически не применяется.

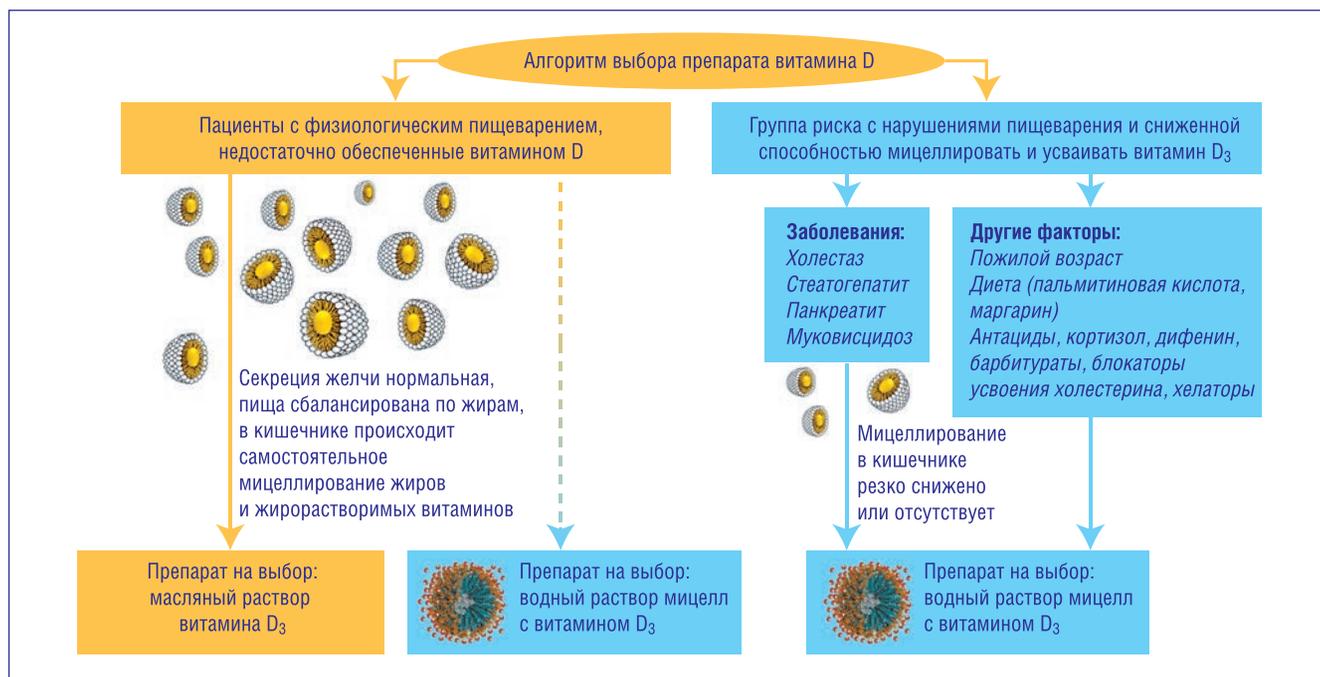
В педиатрии и в терапии гораздо более востребованы препараты витамина D₃ (холекальциферол), который, являясь провитамином (пролекарством), конвертируется в активную форму гормона (кальцитриол) в необходимых организму количествах. Препараты на основе

Таблица

Препараты витамина D

Препарат	Доза	Примечания
Действующее вещество: эргокальциферол (витамин D₂), масляный раствор		
Эргокальциферол	0,0625%, 0,125%, 0,5%	Малоактивная, устаревшая форма.
Действующее вещество: холекальциферол, масляный раствор		
Вигантол [®] , р-р	20 000 МЕ/мл (~667 МЕ/кап.)	У пациентов с холестазом, низким уровнем желчных кислот, биодоступность снижена.
Витамин D ₃ , р-р	20 000 МЕ/мл	
Витамин D ₃ В.О.Н.	200 000 МЕ/мл, в/в	
Действующее вещество: холекальциферол, водный раствор		
Аквадетрим [®] , р-р	15 000 МЕ/мл (500 МЕ/кап.)	Мицеллированная форма, всасывается вне зависимости от состояния печени и приема пищи.
Действующее вещество: альфакальцидол		
Альфа Д ₃ -Тева [®] , капс.	0,25, 0,5, 1 мкг	Активная форма витамина для пациентов с нарушениями функции почек. Применять по назначению врача. С осторожностью: нефролитиаз; атеросклероз; пациентам с повышенным риском развития гиперкальциемии.
Оксидевит, р-р	9 мкг/мл	
Оксидевит, капс.	0,25 мкг	
Альфадол, капс.	0,25 мкг	
Этальфа, р-р	2 мкг/мл	
Этальфа, капс.	0,25, 1 мкг	
Этальфа, р-р	амп. 2 мкг/мл, в/в	
Ван-Альфа, табл.	0,25, 0,5, 1 мкг	
Действующее вещество: кальцитриол		
Остеотриол, капс.	0,25, 0,5 мкг	Высокоактивная форма. Применять строго по назначению врача. Индивидуальный подбор дозы препарата для предупреждения гиперкальциемии.

Выбор препарата витамина D



холекальциферола делятся на две группы: витамин D₃ в масляном растворе и водный раствор мицеллированного витамина D₃.

Мицеллированная форма витамина D₃ важна потому, что физиологическое усвоение витамина D₃ в кишечнике происходит только при участии желчных кислот (что подразумевает образование мицелл). У пожилых, пациентов с муковисцидозом, холестазом и другими нарушениями печени (стеатогепатитом и др.) или при соблюдении определенных диет секреция желчных кислот снижается. Это затрудняет мицеллообразование и, следовательно, резко снижает усвоение витамина D (в т. ч. из масляных растворов) и других жирорастворимых витаминов.

Использование препаратов на основе активных форм витамина D (на основе альфа-кальцидола и кальцитриола) должно происходить только по рекомендации врача, так как они фактически содержат активную форму гормона и в полном смысле слова являются гормональными препаратами. К ограничениям применения препаратов на основе активных форм витамина относятся возраст (менее 3 лет), нефролитиаз, атеросклероз.

В случае приема кальцитриола необходимо контролировать уровень кальция в сыворотке по крайней мере 2 раза в неделю; при превышении уровня кальция на 1 мг / 100 мл (250 мкмоль/л) по сравнению с нормой – 9–11 мг / 100 мл (2250–2750 мкмоль/л) либо при увеличении уровня креатинина в сыворотке до 120 мкмоль/л и более прием препарата немедленно прекращают. Возобновление лечения допускается только после нормализации уровня кальция в сыворотке с использованием дозы, уменьшенной на 0,25 мкг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексы витаминов чаще всего рекомендуется принимать во время еды. Отчасти это связано с тем, что жирорастворимые витамины усваиваются лучше в присутствии определенных разновидностей жирных кислот (олеиновая кислота, полиненасыщенная эйкозапентаеновая кислота) и стимулируемых приемом пищи желчных кислот. В норме всасывание витамина D обязательно происходит при участии и желчных кислот, и жирных кислот за счет мицеллообразования (эмульгации).

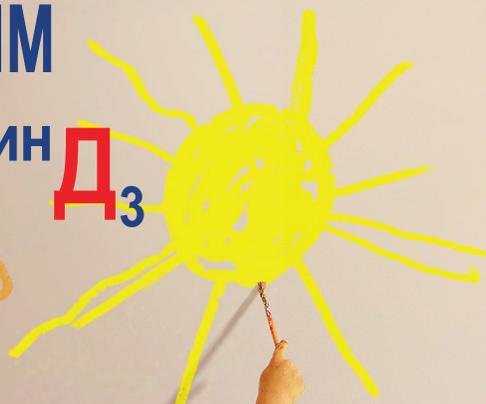
Однако далеко не все пищевые жиры способствуют усвоению витамина D (пальмитаты в составе маргарина и свиного жира могут тормозить всасывание витамина). Многие пациенты плохо переносят жирную пищу или страдают той или иной патологией печени, приводящей к снижению синтеза желчных кислот. Синтез жирных кислот также снижается при включении в рацион блокаторов мицеллирования и усвоения витамина D (пальмитиновой кислоты, сатурированных жиров, маргарина). Поэтому мицеллированные растворы витамина D обеспечивают хорошую степень всасывания практически во всех возрастных группах пациентов с минимальной зависимостью от состава диеты, приема препаратов, состояния печени и биосинтеза желчных кислот (рис. 4). 

Список литературы:

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Рудаков К.В. Систематический анализ неврологических ролей и перспектив использования витамина D для профилактики и лечения цереброваскулярных и демиелинизирующих заболеваний // *Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова*, 2014, № 12.
2. Hollander D., Truscott T.C. Mechanism and site of small intestinal uptake of vitamin D₃ in pharmacological concentrations // *Am. J. Clin. Nutr.*, 1976; 29 (9): 970–975.
3. Weber F. Absorption of fat-soluble vitamins // *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl.*, 1983; 25: 55–65.
4. Weber F. Absorption mechanisms for fat-soluble vitamins and the effect of other food constituents. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1981; 77: 119–135.
5. Lenormand Y., Rautureau M., Mary J.Y., Rambaud J.C. Intestinal absorption of vitamin D, linoleic acid and cholesterol from micellar solutions: study in normal humans by the "in situ" perfusion method. *Biol. Gastroenterol. (Paris)*, 1975; 8 (3): 207–221.
6. Carre M., Miravet L., Hioco D. Solubilization of vitamin D₃ in a micellar solution. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 1972; 166 (6): 807–811.
7. Rautureau M., Rambaud J.C. Aqueous solubilisation of vitamin D₃ in normal man. *Gut*. 1981; 22 (5): 393–397.
8. Argao E.A., Heubi J.E., Hollis B.W., Tsang R.C. d-Alpha-tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinate enhances the absorption of vitamin D in chronic cholestatic liver disease of infancy and childhood. *Pediatr. Res.*, 1992; 31 (2): 146–150.
9. Li W., Peng H., Ning F., Yao L., Luo M., Zhao Q., Zhu X., Xiong H. Amphiphilic chitosan derivative-based core-shell micelles: synthesis, characterisation and properties for sustained release of Vitamin D₃ // *Food Chem.*, 2014; 152: 307–15.
10. Pokrovskii N. A mathematical model of the system controlling mediator release from presynaptic endings // *Biofizika*, 1989; 34 (3): 400–404.
11. Nik A.M., Corredig M., Wright A.J. Release of lipophilic molecules during in vitro digestion of soy protein-stabilized emulsions. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2011; 55 suppl. 2: S278–89.
12. http://www.pharma-ingredients.basf.com/Statements/Technical%2520Informations/EN/Pharma%2520Solutions/EMP%2520030711e_Cremophor%2520EL.pdf
13. Goncalves A., Gleize B., Bott R., Nowicki M., Amiot M.J., Lairon D., Borel P., Reboul E. Phytosterols can impair vitamin D intestinal absorption in vitro and in mice. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2011; 55 suppl. 2: S303–11.
14. Thompson W.G., Thompson G.R. Effect of cholestyramine on the absorption of vitamin D₃ and calcium. *Gut.*, 1969; 10 (9): 717–722.
15. Koynova R., Tihova M. Nanosized self-emulsifying lipid vesicles of diacylglycerol-PEG lipid conjugates: biophysical characterization and inclusion of lipophilic dietary supplements. *Biochim Biophys. Acta*, 2010; 1798 (3): 646–53.
16. Grove M., Mullertz A., Pedersen G.P., Nielsen J.L. Bioavailability of seocalcitol III. Administration of lipid-based formulations to minipigs in the fasted and fed state // *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2007; 31 (1): 8–15.
17. Grove M., Mullertz A., Nielsen J.L., Pedersen G.P. Bioavailability of seocalcitol II: development and characterisation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral administration containing medium and long chain triglycerides // *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2006; 28 (3): 233–42.

АкваДетрим

Витамин Д₃



Легко дотянуться до солнца!

АКВАДЕТРИМ
Витамин Д₃

Международное непатентованное название – КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ

Показания к применению:

- Профилактика и лечение
- рахита и остеомаляции у детей и взрослых
- рахита у недоношенных новорожденных
- дефицита витамина Д у детей и взрослых
- дефицита витамина Д у детей и взрослых при мальабсорбции
- лечение гипопаратиреоза у взрослых
- остеопороз в составе комплексной терапии

Способ применения и дозы:

Профилактика дефицита витамина Д:
Детям со 2-й недели жизни и взрослым по 1 капле в сутки
Лечение дефицита витамина Д:
Дозу препарата устанавливает врач индивидуально
Витамин Д зависимый рахит: Детям 6-20 капле в сутки
Остеомаляция, связанная с применением противосудорожных средств: Детям 2 капли в сутки. Взрослым 2-8 капле в сутки
При остеомаляции и остеопорозе в составе комплексной терапии - 1-2 капли в сутки.

Побочные действия:

гиперкальциемия и гиперкальциурия, аллергические реакции, расстройства

желудочно-кишечного тракта.

Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к компонентам препарата, особенно к бензиловому спирту, гипервитаминоз витамина Д, почечная недостаточность, повышенный уровень кальция и фосфора в крови и моче, кальциевые почечные камни, саркоидоз, противопоказано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы, дефицитом фермента сукразы-изомальтазы

Особые указания:

Избегать передозировки. Витамин Д должен назначаться с крайней осторожностью у новорожденных с малыми размерами переднего родничка. С осторожностью следует назначать Витамин Д₃ в период лактации. Не следует применять в высоких дозах у беременных женщин.

Условия отпуска из аптек:

Без рецепта

Производитель:

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО
Отдел Медана в Серадзе
ул. Владислава Локетка 10, 98-200 Серадз,
Польша.



Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией. РК-ЛС-5N⁰15670 от 27.12.2019 г. без ограничения срока действия. Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан, ул. Рашидова, 81. Тел.: 7252 (561342), факс.: 7252 (561342), e-mail: informed@santo.kz. Самолечение может быть вредным для вашего здоровья. Необходимо проконсультироваться с врачом перед применением лекарственного средства.