

Лечение гиповитаминозов: выбор оптимальной нагрузочной дозы рибофлавина путем сопоставления фармакокинетических параметров, характеризующих всасывание и выведение

Е.В. Ших, О.С. Конюхова, Л.М. Моргунова

ГУ Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Институт клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП РОСЗДРАВНАДЗОРА

Приведены данные по изучению фармакокинетических параметров рибофлавина, характеризующих его всасывание и выведение при приеме в нагрузочных дозах 10, 20 и 30 мг в виде монопрепарата. Показано, что увеличение дозы вызывает как повышение максимальной концентрации рибофлавина в плазме крови, так и усиление его выведения из организма. Доза 20 мг является наиболее оптимальной для использования в лечебной практике с целью лечения гиповитаминоза.

Ключевые слова: рибофлавин, нагрузочная доза, всасывание, выведение, фармакокинетика.

Введение

В последние годы в медицинской практике все более широкое применение находят витаминные комплексы. Витаминные комплексы используются как для профилактики гипо- и авитаминоза, так и для лечения этих состояний, кроме того, их включают в состав стандартной комплексной терапии целого ряда заболеваний. При этом витаминные и витаминно-минеральные комплексы очень сильно отличаются

не только по качественному, но и по количественному составу [4].

Ряд комплексов, содержащих витамины, витаминоподобные вещества, макро- и микроэлементы в количествах, адекватных суточному потреблению в качестве пищевых продуктов, применяются в виде биологически активных добавок к пище. Рационально сформированные БАД, содержащие адекватное суточной норме количество микронутриентов, способны повысить неспецифическую резистентность

организма и предотвратить развитие гиповитаминоза, если он не обусловлен патологией внутренних органов и/или не является результатом медикаментозного лечения пациента [2].

Регистрация витаминных комплексов в качестве лекарственных препаратов предполагает наличие определенной фармакологической активности, которая должна иметь подтверждение.

Лечение гиповитаминоза и авитаминоза основывается на всасывании определенного количества витамина из комплекса. Результатом этого является исчезновение клинических симптомов и повышение до нормального уровня биохимических показателей обеспеченности организма этим витамином. Однако при проведении лечения по поводу гиповитаминоза и авитаминоза врачи не контролируют уровень витамина в плазме крови, а основываются на клинических наблюдениях [4, 5].

Так как клиническая картина гиповитаминоза не имеет патогномоничных симптомов и гиповитаминоз, как правило, протекает на фоне другой соматической патологии, контролировать эффективность применения витаминного комплекса без определения содержания витамина в плазме крови достаточно трудно.

При лечении гиповитаминозов большое значение имеет доза витаминов. Этот факт требует изучения и выбора оптимальной дозы для каждого витамина в отдельности.

Материалы и методы

Проведено исследование у здоровых добровольцев с приемом дозы 10, 20 и 30 мг тиаминa с интервалом в 1 неделю. Забор образцов крови для построения фармакокинетической кривой витамина B₂ производился натощак в 8 час. 30 мин (определение содержания эндогенного уровня), затем через 30 мин, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов и 6 часов после приема. Для определения концентрации

витамина B₂ образцы центрифугировались, плазма отбиралась, замораживалась и хранилась при температуре -35 °C.

Определение рибофлавина в моче проводилось без приема препарата, при приеме в дозе 10, 20 и 30 мг. Сбор мочи проводился по интервалам в 4 часа в течение суток после начала исследования. Определялось количество рибофлавина, экскретируемое волонтером в течение суток.

Количественное определение B₂ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, прибор Shimadzu (LC-6A, детектор SPD-6A), колонка диасорб — 130-C₁₆T (4 × 250 мм, 7 мкм), объем петли дозатора 100 мкл. Элюирование проводили смесью спирта метилового с водой с различным соотношением компонентов и добавлением ион-парных реагентов, скорость потока 1 мл в минуту. УФ-детектирование осуществляли при длине волны 254 нм.

Испытывались различные методы экстракции витаминов из таблетной массы. Оптимальное разделение витаминов достигнуто в подвижной фазе метанол-вода (50:50) с введением ион-парных реагентов (1,2 мг/мл). Экстракции исследуемых проб целесообразно проводить смесью метанол-вода 1:1, при этом процент экстракции составил 95%. Относительная ошибка отдельного определения от ± 1,5 до ± 3,8%. Время анализа составило 25 минут. Прочие компоненты таблеток определению не мешали.

Результаты исследования

При приеме здоровыми добровольцами витамина B₂ в дозе 10 и 20 мг максимальная концентрация в плазме крови обнаруживалась через 4 часа после введения препарата. При приеме витамина теми же добровольцами в дозе 30 мг время достижения максимальной концентрации составляло 2 часа. Проведенные нами ранее исследования с приемом волонтерами этого же витамина в дозах 1,5 и 2 мг показывали,

ли, что время достижения максимальной концентрации для этих доз составляет 1,5–2 часа. Максимальная концентрация витамина B_2 в плазме крови при приеме в дозе 20 мг статистически достоверно превышает его максимальную концентрацию при приеме в дозе 10 мг, а максимальная концентрация при приеме в дозе 30 мг – максимальную концентрацию при приеме в дозе 20 мг. Выявлена прямая коррелятивная зависимость между величиной, принятой здоровым волонтером дозы рибофлавина, и максимальной концентрацией рибофлавина в плазме крови. Коэффициент корреляции между принятой дозой и максимальной концентрацией составил 0,99 (табл. 1).

При приеме витамина B_2 в дозе 10 мг наиболее высокая концентрация в моче определялась в период времени от 4 до 8 часов после приема препарата, при дозе 20 мг и 30 мг в первые четыре часа после приема препарата. При этом максимальная концентрация в моче при приеме в

дозах 10 и 20 мг статистически достоверных различий не имела. Максимальная концентрация в моче при приеме B_2 в дозе 30 мг статистически достоверно превышала концентрацию в моче как при приеме при приеме в дозе 10 мг, так и при приеме в дозе 20 мг (табл. 2).

При приеме витамина в дозе 10 мг максимальная экскреция витамина происходит в интервале времени через 4–8 часов после приема (45,31% от всего экскретируемого количества). При приеме витамина в дозе 20 мг максимальная экскреция происходит в первые 4 часа после приема (51,96% от всего экскретируемого количества), при приеме витамина в дозе 30 мг максимальная экскреция происходит также в первые 4 часа после приема (54,11% от всего экскретируемого количества) (табл.3).

При приеме витамина B_2 в дозе 10 мг экскреция в первые 12 часов составила 78% от экскретируемого в течении суток, при приеме в дозе 20 мг – 87%, при приеме в

Таблица 1

Концентрация витамина B_2 в плазме крови здоровых добровольцев при приеме в различных дозах (нг/мл)

Доза	Эндогенное значение	2 час	4 час	6 час	8 час
Без приема	3,01±0,42	3,9±0,41	3,62±0,4	2,97±0,4	3,38±0,4
10 мг	2,67±0,31	7,09±0,8	8,7±0,9	8,16±0,9	4,53±0,34
20 мг	3,89±0,5	16,55±1,9	18,42±2,1	12,7±1,5	5,02±0,38
30 мг	3,01±0,43	31,31±3,5	26,72±2,9	28,89±3,2	16,48±1,8

Таблица 2

Концентрация витамина B_2 в моче в зависимости от принятой дозы (нг/мл)

Доза	Время суток				
	8-12	12-16	16-20	20-24	24-8
Исходная	124,04±11,2	141,05±15,1	134,57±14,5	149,14±16,7	138,68±15,2
10 мг	489,66±56,3	4923,1±378,4	1495,9±167,1	542,41±62,3	184,1±20,2
20 мг	1883,97±123,4	575,9±61,4	462,48±52,6	281,04±30,1	222,02±24,1
30 мг	5968,8±498,4	3703,9±401,2	1481,75±153,2	460,74±51,2	594,1±61,3

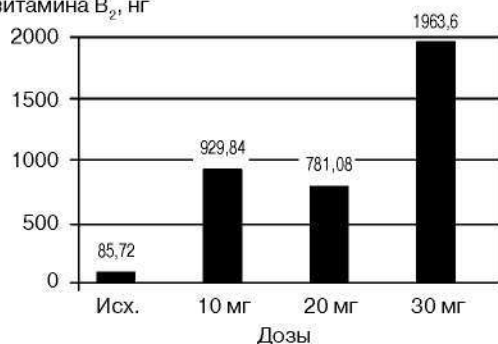
Таблица 3

Экскреция витамина В₂ с мочой в зависимости от принятой дозы
(в среднем в час в указанные временные интервалы, нг)

Доза	Время суток				
	8-12	12-16	16-20	20-24	24-8
Исходная	5,68±0,6	7,4±0,9	8,35±0,9	12,34±1,8	13,24±1,7
10 мг	31,11±4,1	127,75±13,2	73,6±8,1	12,3±1,8	36,63±4,3
20 мг	126,5±13,1	41,27±5,6	27,5±3,6	17,43±1,8	30,71±3,5
30 мг	294,5±29,8	144,9±15,2	51,5±6,6	32,13±4,1	21,2±2,7

дозе 30 мг – 96%. Количество витамина В₂ экскретируемое при приеме здоровым добровольцем в дозе 30 мг статистически достоверно превышает количество экскретируемого витамина В₂ при его приеме как в дозе 10 мг, так и в дозе 20 мг. Количество экскретируемого витамина В₂ при его приеме в дозе 10 мг статистически достоверно не отличается от количества экскретируемого витамина В₂ при его приеме в дозе 20 мг.

Количество экскретируемого
витамина В₂, нг



Выведение витамина В₂ с мочой в течение 12 ч
после приема различных доз

Обсуждение результатов

При высоких дозах витамина В₂ (10 и 20 мг) отмечено увеличение времени достижения максимальной концентрации, по сравнению с более низкими дозами (1,5 и 2 мг). При приеме рибофлавина в дозе 30 мг максимальная концентрация отмечается через 2 ч, что, вероятнее всего, объяс-

няется включением дополнительного механизма всасывания рибофлавина путем простой диффузии по градиенту концентрации [1, 3].

Обнаружено, что при введении витамина В₂ в дозах 10, 20 и 30 мг его максимальная концентрация в плазме крови находится в прямой коррелятивной зависимости от количества принятого витамина. При этом не выявлено прямой коррелятивной зависимости между количеством принятого рибофлавина и количеством рибофлавина, экскретируемого в течение суток.

Поиск оптимальной дозы необходимо проводить по каждому витамину, так как простое увеличение дозы не означает, что мы увеличиваем количество поступившего в организм витамина, а иногда и наоборот. Увеличение дозы витамина приводит к более существенному выведению его из организма, результатом чего может являться не обогащение, а обеднение организма витамином. При этом возможно уменьшение всасывания других витаминов группы В в связи с конкуренцией за переносчики, участвующие в механизмах активного транспорта витаминов [4, 5].

Выводы

1. Существует прямая коррелятивная зависимость между дозой принятого рибофлавина (в диапазоне 10-30 мг) и его максимальной концентрацией в плазме крови здоровых добровольцев.

2. Не наблюдается прямой коррелятивной зависимости между дозой принятого рибофлавина (в том же диапазоне доз) и количеством экскретируемого рибофлавина.
3. Количество экскретируемого в течение суток рибофлавина при его приеме в дозе 10 и 20 мг не имеет статистически достоверных отличий.
4. Наиболее оптимальной дозой для лечения гипо- и авитаминоза по витамину В₂ в интервале изученных доз является доза 20 мг.

Литература

1. Клиническая фармакология. Под ред. акад. РАМН проф. Кукеса В.Г. Москва, «ГЕОТАР-МЕД», 2004.
2. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. Методические рекомендации МР 2.3.1. 1915-04 (утв. 2 июля 2004 г.). М., 2004.
3. Тутельян В.А., Кукес В.К. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палей, 2001. 465 с.
4. Ших Е.В. Витаминный статус и его восстановление с помощью фармакологической коррекции витаминными препаратами Автореф. диссерт. д.м.н., Москва, 2002.
5. B-Vitamins Prove Effective in relieving chronic pain. *American Physiological Society*. April, 2003.
6. Shrimpton D.H. Nutritional implications of micronutrients interactions. *Chemist and Druggist*, 2004, 15 May, pp. 38-41.

TREATMENT OF HYPOVITAMINOSIS: SELECTION OF OPTIMUM SATING DOSE OF RIBOFLAVINUM BY COMPARISON OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS DEFINING ABSORPTION AND EXCRETION

E.V. Shikh, O.S. Konyukhova, L.M. Krasnykh, L.M. Morgunova

Research Center for Biomedical Technologies of RAMS, Moscow

Sechenov Moscow Medical Academy

Institute of Clinical Pharmacology of FSD SC ESMP ROSZDRAVNADZOR

This paper addresses pharmacokinetics of riboflavinum when taking as a monopreparation in loading doses 10, 20, 30 mg. It is shown that increasing dose increases maximum concentration of riboflavinum in plasma and enhances excretion of riboflavinum from an organism. Among all doses studied a 20-mg dose is optimal for use in medical practice for treatment of hypovitaminosis.

Keywords: riboflavinum, loading dose, absorption, excretion, pharmacokinetics