

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, биосуваиваемость 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. *mica* – 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 сольubilизация витами-

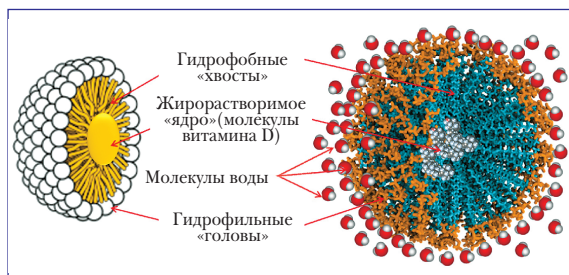
на D (т. е. переход в водорастворимую форму) [6]. В настоящей работе рассмотрены результаты фармакологических исследований витамина D, указавшие на принципиальное значение мицеллообразования для полноценного всасывания витамина D.

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.

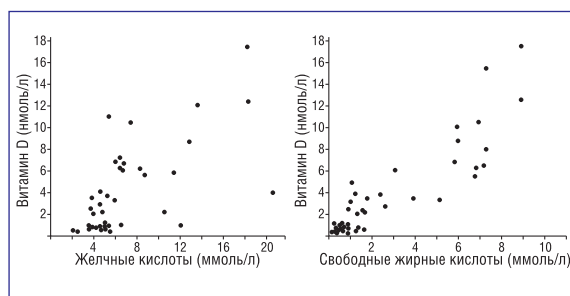


Результаты клинических исследований подтвердили важность солюбилизации и мицеллообразования для усвоения витамина D. Всасывание витамина D₃ в тощей кишке оценивалось у здоровых добровольцев после стандартизированного для всех участников завтрака (каша, йогурт, напиток). Изучение кривых концентраций витамина 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

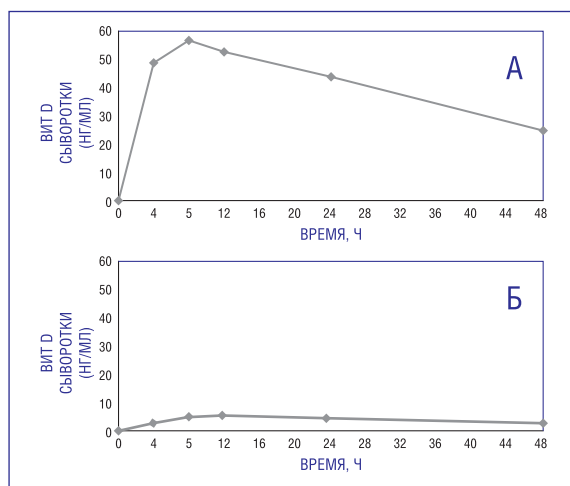
Корреляции между концентрациями желчных кислот, жирных кислот и уровнями витамина D у здоровых добровольцев. Корреляции статистически достоверны ($p < 0,001$).



В клиническом исследовании было показано, что эмульгатор d-альфа-токоферол-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат (ТПГС) усиливает всасывание витамина D при хроническом 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 $+156 \pm 33$ нг·ч/мл большую по сравнению с витамином D ($p < 0,001$), что соответствовало подъему уровней витамина в среднем на $5,2 \pm 1$ 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 A, D, E и K.

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

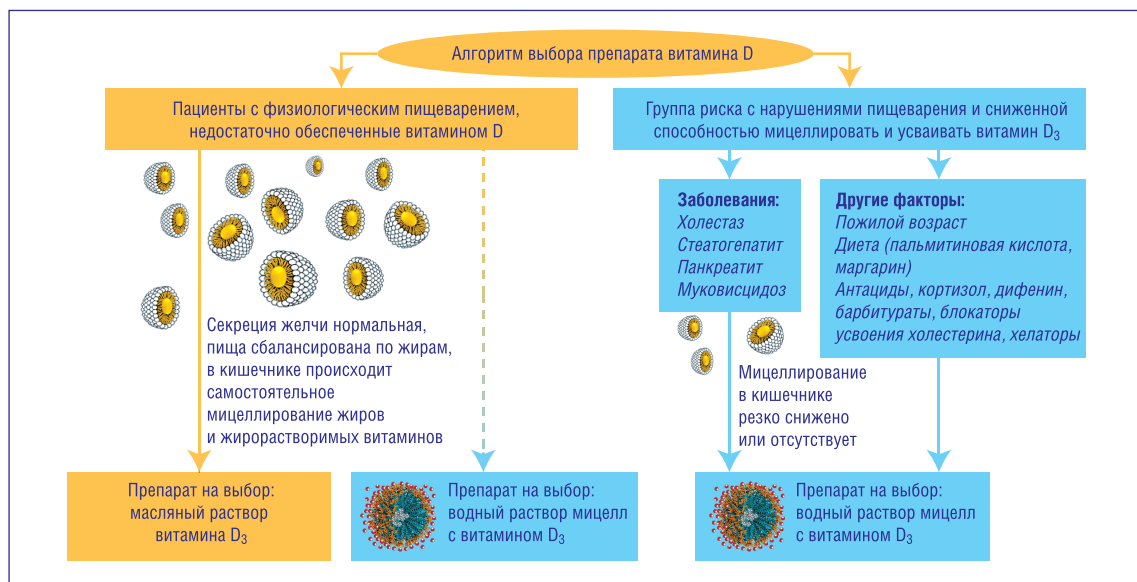
Таблица

Препараты витамина D

| Препарат | Доза | Примечания |
|---|-----------------------------|---|
| Действующее вещество: эргокальциферол (витамин D ₂), 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 D3, р-р | 20 000 МЕ/мл | |
| Витамин D3 B.O.N. | 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. |

Рисунок 4

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-кальцидиола 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.