

## **Побочные действия и противопоказания использования препаратов витаминов в клинической практике**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Согласно определению ВОЗ, витамины – это низкомолекулярные органические соединения, которые практически не синтезируются или синтезируются в организме человека в небольших количествах микрофлорой кишечника, участвуют в обмене веществ и являются жизненно необходимыми для его деятельности.

### **Классификация витаминов**

В основе классификации – принцип растворимости. Выделяют водо-и жирорастворимые витамины. Водорастворимые и жирорастворимые витамины в свою очередь разделяются по буквенному принципу, в пределах буквы по цифрам (индексам), а также по химической природе, по названию болезней, для лечения которых он применяется с добавлением приставки анти-.

Витамины обладают высокой биологической активностью и требуются организму в очень небольших количествах. В отличие от других незаменимых веществ (незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты), витамины не являются строительным материалом или источником энергии и участвуют в обмене веществ входя в состав ферментов (водорастворимые витамины), либо выполняют функции гормонов (гормоновитамины-как правило жирорастворимые витамины), в последнее время отдельно выделяют витамины – антиоксиданты (А, Е, С).

Показания для назначения синтетических препаратов витаминов следующие:

1. Абсолютные показания-клинические признаки гиповитаминозов (экзогенных и эндогенных этиологий).
2. Относительные показания-особые состояния организма, при которых потребность в витаминах возрастает (беременность, лактация, курение, алкоголизм, употребление лекарственных препаратов, угнетающих синтез витаминов в кишечнике и т.д.).

Необходимо помнить о существовании профилактической (доза суточной потребности) и лечебной дозах витаминов.

При легких формах недостаточного поступления или синтеза в организме витаминов проявляются признаки гиповитаминозов соответствующих групп витаминов, если меры не будут приняты своевременно, тяжесть состояния может ухудшаться появлением признаков авитаминозов. В развитии гиповитаминоза условно можно выделить 2 стадии:

1. Субклиническая недостаточность (уменьшение концентрации витаминов в плазме крови и моче, в тканях и клетках, снижение активности ферментов) – то есть функциональные дефекты, проявляющиеся при стрессах.
2. Клинические проявления (признаки нарушения функций органов и систем, морфологические изменения в тканях и органах) – полный специфический симптомокомплекс.

Клинические проявления гиповитаминозов отдельных витаминов следующие:

-«А» – поражение кожи( сухая кожа, шелушение, присоединение гнойничковой сыпи), слизистых оболочек ЖКТ, бронхов, мочеполового тракта и глаз (закупорка слезного канала, ксерофтальмия, «куриная слепота»);

-«Д» – у детей рахит, у взрослых-остеопороз;

-«К» – геморрагические осложнения;

-«Е» – мышечная дистрофия, дегенерация спинного мозга, снижение подвижности, поражение печени;

-«В1» – нарушение моторной и секреторной функции ЖКТ, потеря памяти, боли по ходу нервов, галлюцинации (болезнь бери-бери);

-«В2» – остановка роста, выпадение волос, воспаление слизистой оболочки языка (глоссит), губ, уголков рта, кожи, катаракта(помутнение кристаллика);

-«В6» – дерматит, шелушение кожи, дегенеративные изменения ЦНС;

-«В12» – злокачественная анемия, расстройства нервной системы, снижение синтеза соляной кислоты;

-«С» – потеря массы тела, слабость, одышка, боли в сердце, цинга;

-«Р» – кровоизлияния, кровотечения, слабость, утомляемость, боли в конечностях;

-«РР» – пеллагра (дерматит, диспепсия, деменция);

-«Вс»(фолиевая кислота) – анемия, тромбоцитопения, замедление роста.

Изучение витаминной недостаточности организма при отдельных патологических процессах показало, что практически не встречается изолированной недостаточности одного витамина. Значительно чаще имеет место недостаточность нескольких витаминов. Нередко об этом свидетельствуют и клинические признаки заболевания. Это объясняется тем, что условия, вызывающие вначале недостаточность организма в одном витамине, нередко в последующем ведут к нарушению баланса и других витаминов. Однако недостаточность одного из витаминов будет ведущей, и в значительной мере определяет клиническую картину заболевания, недостаточность же других витаминов будет ведомой, но так же принимающей участие в патогенезе заболевания.

Рекомендуемая суточная потребность в витаминах (использованы сведения из монографии Goodman and Gilman's «The Pharmacological Basis of Therapeutics» Tenth Edition)(6)

Витамин	Женщины	Мужчины	Дети
А, МЕ	2700	3333	30-45
Е, МЕ	8	10	3-7
D, МЕ	200	200	400
К, МКГ	65	80	30
В <sub>1</sub> , МГ	1,1	1,2	1,0
В <sub>2</sub> , МГ	1,3	1,4	1,2
В <sub>3</sub> , МГ	1,6	2,0	1,4
РР, МГ	15	15	7
Вс, МКГ	180	200	100
В <sub>12</sub> , МКГ	2,0	2,0	1,4
С, МГ	60	60	30-45

Нерациональное использование больших доз синтетических препаратов витаминов и даже значительное количество продуктов, содержащих определенные группы витаминов, представляет опасность развития гипervитаминозов, что является также опасным для организма, как и гиповитаминозы. Дозы суточной потребности витаминов (профилактические дозы) не способны привести к развитию гипervитаминозов. Самой частой проблемой их использования являются аллергические реакции. Применение лечебных дозировок может привести к проявлению побочных эффектов (симптомов передозировки витаминов) (7).

Наиболее опасны высокие дозы жирорастворимых витаминов (7,11).

Так, гипervитаминоз витамина «А» (ретинола) у взрослых людей проявляется головной болью, вялостью, сонливостью, гиперемией кожи лица, шелушением кожи, нарушением походки, костными болями в нижних конечностях, выпадением волос, фоточувствительностью, доказана канцерогенность больших доз витамина «А».

Высокие, лечебные дозы витамина «А» у детей могут повысить температуру тела, вызвать повышенную потливость, сыпь на коже, повышение внутричерепного давления с выпячиванием родничка у детей грудного возраста и с вероятностью развития гидроцефалии.

Высокие дозы витамина «Д3» (холекальциферола) могут стать причиной гиперкальциемии, запоров, полиурии, аритмий, гипертензии, нарушений функции почек, вызвать обострение туберкулеза.

Витамин «Е» (альфатокоферол) в лечебных дозировках вызывает дерматиты, нарушение зрения, тошноту, рвоту, нарушения функции половых желез, тромбозы, гиперхолестеринемия, а на фоне гипervитаминоза «К» витамин «Е» изменяет метаболизм гормонов щитовидной железы, снижает сексуальную функцию и значительно увеличивает риск развития тромбозов.

Особая опасность отмечается при использовании парантеральных способов введения витамина «К» (фитоменадиола): значительный риск развития анафилактического шока, остановка сердца, гемолитическая анемия.

Водорастворимые витамины не депонируются в организме и для проявления ими побочных эффектов необходимо использование очень больших дозировок.

Так, витамин «В1» (тиамин) может вызвать парестезии, повышенную потливость, сыпь, витамин «В2» (рибофлавин) нарушает функцию почек и снижает остроту зрения, витамин «В6» (пиридоксин) вызывает развитие сенсорной нейропатии, парестезий, усиливает секрецию соляной кислоты. Наиболее значимы клинические проявления побочных действий высоких доз никотиновой кислоты и аскорбиновой кислоты. Витамин «РР» (никотиновая кислота) вызывает приливы, аритмии, тахикардию, холестаза, желтуху, гипергликемию, а витамин «С» (аскорбиновая кислота) повышает возбудимость ЦНС, вызывает диарею, оксалатурию, угнетение инсулярного аппарата поджелудочной железы, тромбозы, повышение артериального давления. Учитывая данную информацию о побочных эффектах обозначены состояния при которых противопоказано использования лечебных доз витаминов.

Противопоказания для использования витаминов (4,7).

Название витамина	Имеющаяся патология
Витамин «А»	Беременность 1 триместр, острые воспалительные заболевания кожи, нефрит, сердечная недостаточность.
Витамин «Д»	Гиперкальциемия, саркоидоз, длительная иммобилизация, гипертоническая болезнь, почечная недостаточность, беременность, язва желудка и 12-й кишки, гипотериоз. пожилой возраст.
Витамин «Е»	Нарушения свертываемости крови тромбозы, кардиосклероз, инфаркт миокарда, гипопротромбинемия.
Витамин «К»	Повышенная свертываемость крови, холестатическая желтуха.
Витамин «С»	Нарушения свертываемости крови, сахарный диабет, мочекаменная болезнь, онкологические заболевания.
Витамин «РР»	Гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, язва желудка и 12-й кишки, подагра, гепатит, цирроз печени, сахарный диабет, беременность.
Витамин «В6»	Ишемическая болезнь сердца, язва желудка и 12-й кишки.
Витамин «В12»	Тромбоэмболия, эритремия, стенокардия, беременность.
Витамин «В2»	Нефролитиаз
Витамин «Вс»	Пернициозная анемия

Взаимодействие между витаминами

Наличие взаимодействия витаминов к настоящему времени можно считать доказанным. Взаимодействие происходит между общебио-логическими и физиологическими свойствами отдельных витаминов с одной стороны и наличием общих направлений их неспецифического, фармакодинамического действия с другой.

Установлено, что отдельно взятый витамин в процессе метаболизма не изолирован от влияния других витаминов. Следовательно, возможность сочетанного применения витаминов определяется наличием у них метаболических и функциональных связей (5).

Недоучет взаимодействия отдельных витаминов между собой, особенно при длительном применении нерационально построенных сочетаний, может привести к отчетливым сдвигам в их обмене вплоть до развития эндогенных полигиповитаминозов. В то же время при правильном их сочетании наблюдается более высокая эффективность лечения. Это объясняется не только ликвидацией их дефицита в организме, но и определенным синергизмом во взаимодействии, оказывающим положительное влияние на отдельные стороны метаболических процессов.

Взаимодействие между витаминами могут быть фармацевтические, фармакокинетические, фармакодинамические и выражаются как во взаимоусиливающем эффекте (витамины-синергисты), так и конкурентном действии (витамины-антагонисты). Рассмотрим конкретные примеры.

Витамины-синергисты:

1. Витамин «С» и витамин «Р» ( флавоноиды)-оба обеспечивают переход аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую, которая играет важную метаболическую роль.
2. Витамин «В1» предохраняет аскорбиновую кислоту от разрушения, способствует ее накоплению в печени, почках, надпочечниках. Еще более эффективное сочетание витаминов «В1», «В2» и «С».
3. Витамины «В1», «В2» усиливают действие друг друга (при дефиците одного из них, наблюдается недостаток и другого).
4. Витамин «РР» проявляет большую активность в сочетании с витамином «В2».
5. Витамины «В1», «В2», «РР» совместно выполняют важную роль в обмене углеводов.
6. Витамин «В6»-гиповитаминоз, наблюдающийся при алкогольных интоксикациях, лучевой терапии, при лечении глюкокортикостероидами и некоторыми антибиотиками (аминогликозиды) носит эндогенный характер и является следствием нарушения всасывания витамина «В6» в силу недостаточности в организме витамина «В2».
7. Витамин «В12» способствует активированию фолиевой кислоты, в этом принимают участие также витамины «В6» и «С»;
8. Положительное влияние на периферическую нервную систему оказывает комплекс хорошо сочетающихся витаминов «В1», «В2», «В12», «РР».
9. Использование витамина «А» для синтеза зрительного пурпура эффективнее при одновременном введении витаминов «В2» и «С».
10. При лечении рахита назначение помимо витамина «Д» витаминов «А» и «С» ведет к более быстрому и полному выздоровлению, гипervитаминозы «Д» и «А» не проявляются при их совместном назначении.
11. Витамин «Е» задерживает разрушение витамина «А».
12. Гиповитаминоз «А» сочетается со снижением содержания витамина «С» и фолиевой кислоты в крови и лейкоцитах.
13. При увеличении вводимого в организм витамина «С», потребность в витамине «В12» снижается.

Витамины-антагонисты:

1. При сочетании витаминов «В1» и «В6» усиливаются признаки недостаточности витамина «В6» и затрудняется превращение витамина «В1» в активную форму.

2. Витамины группы «В» плохо сочетаются с витамином «Д».
  3. Сочетание витаминов «Р» и «В1» образует физиологически неактивное соединение.
  4. Витамин «С» тормозит накопление витамина «А» в печени.
  5. Витамин «РР» в одном шприце с витамином «В1» разрушает его.
  6. Витамин «В12» усиливает алергизирующее действие витамина «В1».
  7. При применении больших доз витамина «Вс» (фолиевой кислоты), а также при терапии с его участием в течение длительного периода может снижаться концентрация витамина «В12».
  8. Витамины «В6», «В1», «В2» фармацевтически несовместимы.
- Кроме того, необходимо отметить:
- длительное применение витамина «РР» может стать причиной развития медикаментозного диабета и жирового перерождения печени.
  - витамин «В12» не назначается онкологическим больным.
  - при лечении большими дозами витаминов группы «В» необходимо назначать достаточно большие дозы витамина «С».
  - при поступлении с продуктами питания, жирорастворимые витамины способны накапливаться в организме (мышцы, жировая ткань, поджелудочная железа), поэтому даже при длительном отсутствии их в пище гиповитаминозы не развиваются.
  - назначение витамина «С» пациентам с быстро пролиферирующими и интенсивно метастазирующими опухолями может усугубить течение процесса.
  - пациенты, находящиеся на гемодиализе, нуждаются в повышенных количествах витамина «Вс» (фолиевой кислоты).
  - в летний период времени использование препаратов, содержащих витамин «Д» не желательно.

В зависимости от возможных лечебных эффектов витаминов, учитывая их взаимодействие между собой, витамины можно разбить на следующие отдельные группы.

Группы витаминов	Клинико-физиологическая характеристика	Основной клинический эффект
«А», «В1», «В2», «РР», «С»	Регулируют функциональное состояние ЦНС и трофику тканей	Повышение общей реактивности организма
«В12», «В6», «С», «Вс»	Нормализуют и стимулируют кроветворение	Антианемический
«С», «Р», «К»	Обеспечивают нормальную проницаемость и резистентность кровеносных сосудов, повышают свертываемость крови	Антигеморрагический
«В6», «В12», «Вс», «В6», «Вс», «РР»	Улучшает метаболизм в кардиомиоцитах Участвует в тканевом дыхании, метаболизме липидов	Кардиопротекторный Антисклеротический
«А», «В2», «С»	Обеспечивают адаптацию глаза к темноте, усиливают остроту зрения. Расширяют поля цветового зрения	Регулирующий зрение

Сбалансированное питание является лучшей основой для здоровья, чем использование различных поливитаминных препаратов.

Применяемые в настоящее время поливитаминные препараты не учитывают синергизм и антагонизм представляющих их компонентов, а также оптимальные соотношения отдельных витаминов. При выборе поливитаминного препарата, его дозы и метода введения необходимо учитывать уровень дефицита данных витаминов в организме, фармакологические свойства представленных в препарате витаминов, а также состояние всасывания в кишечнике. Фармакокинетика поливитаминных препаратов не изучалась, трудно предположить процент усвоения того или иного

витамина из комплекса, учитывая антогонистические взаимодействия между некоторыми из них. Подбор соответствующих сочетаний и составление комбинаций должен проводиться индивидуально. Поливитаминные препараты применяются после употребления пищи (повышается усвоение жирорастворимых витаминов).

Кроме сочетаний между синтетическими препаратами витаминов для практической медицины большое значение имеют результаты сочетания их с другими группами лекарственных препаратов.

Результаты сочетания витаминов с другими лекарственными препаратами(4,7,10)

Вита-мин	Лекарственный препарат	Результат взаимодействия
«А»	Антибиотики тетрациклинового ряда	Риск злокачественной интракраниальной гипертензии
	Препараты кальция (большие дозы)	Гиперкальциемия
	Нитраты, холестерамин	Препятствуют усвоению витамина «А»
	Пероральные контрацептивы	Увеличение концентрации витамина «А»
	Салицилаты и Глюкокортикоиды	Уменьшение риска побочных действий
«Е»	Салицилаты и Глюкокортикоиды	Уменьшение противовоспалительного эффекта препаратов
	Сердечные гликозиды	Уменьшение эффективности и токсичности гликозидов
	Нитрофураны	Профилактика побочных действий
	Антикоагулянты	Риск гипопротромбинемии
	Холестерамин	Нарушение всасывания витамина «Е»
	Препараты железа	Увеличение потребности в витамине «Е»
«Д»	Противосудорожные препараты	Повышение их эффективности
	Антациды, препараты магнезия	Риск гипермагниемии
	Препараты кальция, диуретики(тиазиды)	Гиперкальциемия
	Противосудорожные препараты(барбитураты)	Уменьшение эффекта витамина «Д»
	Сердечные гликозиды	Увеличение риска развития аритмий
«К»	Препараты фосфора	Риск гиперфосфатемии
	Непрямые антикоагулянты	Антагонисты
«В1»	Цефалоспорины	Профилактика кровотечения
	Сульфиты	Разрушают витамин «В1»
	Ленициллин, стрептомицин (в одном шприце)	Разрушение антибиотиков
	Деполаризующие миорелаксанты	Ослабление эффекта
«В2»	Алкоголь	Затруднение всасывания витамина «В1»
	Доксициклин, тетрациклин, эритромицин, линкомицин	Снижение эффекта антибиотиков
	Аминазин, амитриптилин, имипрамин	Снижают превращение витамина в активную форму
	М-холиноблокаторы	Увеличивают всасываемость и биодоступность витамина
	Тиреоидные гормоны	Ускорение метаболизма витамина
	Левомецетин	Уменьшение побочных действий антибиотика
«В6»	Противоанемические, антигипоксанты, анаболики	Усиление активности
	Алкоголь	Замедление всасывания витамина
	Диуретики	Усиление диуретического эффекта
	Леводопа	Ослабление эффекта леводопы
	Противоопухолевые препараты	Антагонисты витамина «В6»
«В12»	Эстрогены	Повышают потребность в витамине
	Противотуберкулезные препараты (изоникотиновой кислоты)	Профилактика побочных действий, уменьшение неврологических осложнений
	Нестероидные противовоспалительные препараты	Позволяет сократить курс НПВС при лечении острых проявлений вертебральных синдромов
	Адреномиметики	Усиление гепатопротекторного эффекта
«С»	Амфетамин, трициклические антидепрессанты, аминогликозидные антибиотики, производные фенотиазина, другие лекарства-основания	Снижение терапевтического эффекта
	Фенобарбитал, салицилаты, пенициллин и другие препараты кислотного типа	Усиление терапевтического эффекта, повышение выведения витамина «С» с мочой
	Пероральные контрацептивы, свежие соки, щелочное питье	Мешают всасыванию и усвоению витамина «С»
	Салицилаты, сульфаниламидные препараты	Риск развития кристаллурии
	Антациды с алюминисом или соли трехвалентного железа	Повышают реабсорбцию металлов в ЖКТ
	Гепарин, варфарин	Снижают противосвертывающий эффект
	Аминохинолины, оксид кальция, салицилаты, глюкокортикоиды	При длительном применении истощают запасы витамина «С»
	Алкоголь	Повышается общий клиренс этанола, который снижает концентрацию витамина «С» в организме
	Изоприналин	Витамин «С» уменьшает хронотропное действие
	Мексилитин	Повышается выведения мексилитина почками
	Лабораторные тесты	Искажает результаты тестов как восстановитель
«Вс»	Анальгетики, противосудорожные, антациды, холестерамин, сульфаниламидные препараты, антибиотики, цитостатики	Снижение эффекта, увеличение потребности в фолиевой кислоте
	Анальгетики, противосудорожные препараты, эстрогены	Снижение эффекта
«РР»	Статины	Риск некроза скелетных мышц и острой почечной недостаточности

Используя какие-либо лекарственные препараты, в том числе и витамины, необходимо помнить о том, что назначение лекарства должно быть эффективным, безопасным и экономически оправданным.

Приоритет здравоохранения состоит в обеспечении доступа к хорошему, сбалансированному питанию. Поощрение траты средств на ненужные препараты поливитаминов укрепляет ошибочное мнение о существовании «волшебной» таблетки при помощи которой все потребности организма будут удовлетворены.

#### Выводы

1. Основным показанием для применения синтетических препаратов витаминов является профилактика и лечение гиповитаминозов.
2. При использовании длительное время лечебных дозировок витаминов требуется учитывать противопоказания и проводить меры по профилактике развития их побочных действий.
3. Правильное сочетание витаминов в комбинациях должно привести к улучшению их усвоения и усилению их профилактического и лечебного эффектов.
4. Взаимодействие других групп лекарственных препаратов с витаминами может как ускорить процессы лечения, так и значительно им препятствовать.

#### Литература

1. Громова, О. А. Витаминные и микроэлементные препараты // Фармацевтический вестник, 2003. № 2.
2. Громова, О. А., Назамова, Л. С., Гришина, Т. Р., Дидур, М. Д. и др. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий. М., 2003.
3. Горбачев, В. В., Горбачева, В. Н. Витамины и микроэлементы: справочник. Минск: Книжный дом, 2002. 544 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств, том 1,2 (официальное издание по состоянию на 1 января 2006 г.), Москва, 2006. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Минздравсоцразвития. Россия.
5. Доста, Г. А., Горенштейн, Б. И., Островский, Ю. М. К вопросу о межвитаминных взаимодействиях. Тиамин и фолиевая кислота. Сборник «Биологически активные вещества и изучение механизма их действия (полисахариды, витамины, гормоны, препараты анаболического действия)». Гродно, 1978. С. 55 – 56.
6. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману; под общей редакцией А. Г. Гимана, редакторы Дж. Хардман и Л Лимберт. Пер. с англ. М., Практика. 2006. С. 1342 – 1344.
7. Лекарственные средства, справочник-путеводитель практикующего врача. Москва: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2003. 794 с.
8. Морозкина, Т. С., Мойсеенок, А. Г. Витамины: краткое руководство для врачей и студентов медицинских, фармацевтических и биологических специальностей. Минск: ООО АСЕР, 2002. 112 с.
9. Торшхоева, Р. М., Намазова, Л. С., Громов, И. А. и др. Прием витаминов: реальная необходимость или опасное излишество? // Педиатрическая фармакология. 2007. Том 4. № 2. 58 с.
10. Формуляр лекарственных средств: справочное руководство для врачей. Минск: ФУА информ, 2006. 735 с.
11. Четли, Эндрю и организация «Международное действие за здоровье». Проблемные лекарства. 1998.

12. Шилов, П. И., Яковлев, Т. Н. Основы клинической витаминологии Ленинград: «Медицина», 1974.
13. Nisbimura, K., Sbima, M., Tsugauva, N. et al. Bone Miner Metab 2003,21(2), 103-8.
14. Petrie, L., Dutbie, SJ., Rees, WD., McConnell, JM., Br J Nutr 2002 Not:88(5), 471-7.
15. Woods, JR, Cavanaugh, JL, Norkus, EP et al Am J Obstet Gynecol 2002 Not:187(5):1179-83

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ