

*Paweł Paśko<sup>1,2</sup>, Marcin Korczyk<sup>1</sup>, Zofia Zachwieja<sup>1</sup>*

## INTERAKCJE WITAMIN Z GRUPY B Z WYBRANYMI LEKAMI OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

<sup>1</sup> Zakład Bromatologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum  
Kierownik: dr hab. farm. *P. Zagrodzki*

<sup>2</sup> Katedra Medycyny Ratunkowej, Wydziału Zdrowia i Nauk Medycznych,  
Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
Kierownik: prof. dr hab. med. *M. Spodarek*

Hasła kluczowe: interakcje witamin z lekami, witaminy z grupy B, leki układu nerwowego.

Key words: interaction between vitamins and drugs, vitamin B, central nervous drugs.

Wiele czynników sprawia, iż zjawisko interakcji przebiegających między lekami a witaminami ciągle nabiera znaczenia. Warto zwrócić szczególnie uwagę na fakt nasilenia zjawiska samoleczenia; pacjenci na podstawie informacji znalezionych w nieprofesjonalnych źródłach (internet, artykuły i książki popularnonaukowe) sami stawiają diagnozy i dobierają sobie leki, suplementy diety czy preparaty ziołowe. Olbrzymia popularność i rozpowszechnienie suplementacji witaminowej często prowadzonej w sposób nieracjonalny i bez fachowego nadzoru może doprowadzić do wielu zagrożeń nie tylko związanych z przedawkowaniem witamin u pacjenta, ale również z wpływem na skuteczność stosowanej farmakoterapii. Zadaniem niniejszej pracy jest zebranie i uporządkowanie dostępnych informacji w zakresie interakcji wybranych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy z witaminami z grupy B tak, aby stanowiło to źródło informacji dla farmaceutów, lekarzy i dietetyków oraz pacjentów. W celu zgromadzenia informacji wykorzystano elektroniczne bazy danych Medline – PubMed, Embase, Medicines Complete: Stockley's Drug Interactions i Dietary Supplements.

### WYBRANE LEKI PRZECIWPADACZKOWE

Odpowiedni poziom witaminy B<sub>1</sub> jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Ciężki niedobór samej tylko tiaminy może powodować drgawki i stany padaczkowe (1–3). Szczególnym przypadkiem są chorzy na padaczkę poddani leczeniu fenytoiną (Phe). Według *Botez'a* i współpr. (4) niejednokrotnie obserwuje się jako skutek tak prowadzonej terapii szereg zaburzeń neurologicznych i psychicznych (w swoim obrazie zbliżonych do zespołu Wernickego-Korsakoff'a), a ustępujących po dożylnym podaniu tiaminy. *Botez* i współpr. (5) udowodnili, że u osób chorują-

cych na padaczkę i leczonych fenytoiną stężenie tiaminy w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym jest wyraźnie obniżone w stosunku do grupy kontrolnej. Mechanizm tej interakcji jest jednak wciąż niejasny i wymaga dalszych badań. Sugeruje się, że leki przeciwpadaczkowe jako induktory enzymów wątrobowych mogą nasilać metabolizm tiaminy. Dla chorych na padaczkę i leczonych za pomocą fenytoiny zalecana jest suplementacja witaminą B<sub>1</sub> w dawce 50 mg/dzień. Dodatkowo warto pamiętać o wykorzystaniu benfotiaminy, rozpuszczalnej w tłuszczach pochodnej tiaminy.

Według *Hansson i Sillanpaa* (6) podanie pirydoksyny w dużych dawkach może w niektórych przypadkach powodować obniżenie we krwi stężenia fenytoiny i fenobarbitalu (PB). Autorzy ci postulują możliwość zajścia interakcji farmakokinetycznej w fazie metabolizmu obu leków. W wyniku suplementacji witaminą B<sub>6</sub> rośnie ustrojowe stężenie fosforanu pirydoksalu (PLP), co zwiększa aktywność PLP zależnych enzymów wątrobowych. Efektem podania pirydoksyny w dawce 200 mg dziennie przez 4 tygodnie było przyspieszenie biotransformacji i zmniejszenie stężenia m.in. takich leków jak fenytoina (średnio o 35%), fenobarbital (średnio o 50%), czy karbamazepina i primidon (6, 7). W przypadku leków przeciwpadaczkowych, których metabolizm w niewielkim stopniu jest zależny od cytochromu P450 (lewetyracetam, lamotrygina i topiramate) obserwowano deficyt witaminy B<sub>6</sub> u 7 z 33 badanych (8), zaś na uwagę zasługuje informacja, że suplementacja pirydoksyną zmniejszała liczbę działań niepożądanych ze strony układu nerwowego przy podawaniu lewetyracetamu, jednak aby określić konkretne zalecenia w tym zakresie należały przeprowadzić badania z udziałem większej liczby pacjentów (9). W czasie terapii lekami przeciwpadaczkowymi, metabolizowanymi przy udziale enzymów wątrobowych, nie należy przyjmować witaminy B<sub>6</sub> w dużych dawkach. Przy stosowaniu pirydoksyny w niskich dawkach (preparaty multiwitaminowe) ryzyko powyższej interakcji jest znikome.

Powszechnie znana i dobrze udokumentowana jest interakcja tych leków z kwasem foliowym w czasie długoletniej terapii. Przyczyna tej interakcji nie jest dokładnie poznana, jakkolwiek wskazuje się na jej dwa potencjalne mechanizmy. Pierwszy dotyczy ograniczenia jelitowego wchłaniania folianów, natomiast drugi jest związany z oddziaływaniem powyższych leków jako induktorów enzymów mikrosomalnych w wątrobie. Zmniejszenie wchłaniania kwasu foliowego w jelitach zachodzi na skutek podwyższenia pH przez stosowanie w sposób przewlekły fenytoiny (Phe) w postaci soli sodowej (NaPhe). NaPhe ulega w przewodzie pokarmowym hydrolizie zasadowej powodując alkalizację środowiska (10, 11). Phe, karbamazepina (CBZ), PB są znanymi induktorami enzymów wątrobowych. W wyniku terapii tymi lekami nasileniu ulega ekspresja wątrobowych układów mikrosomalnych, czego efektem może być przyspieszenie metabolizmu innych podawanych jednocześnie z nim leków. Zwiększenie aktywności układów mikrosomalnych wiąże się ze wzrostem zużycia licznych koenzymów, m.in. reduktazy dihydrofolianowej. W przypadku długotrwałej terapii induktorami enzymatycznymi może dochodzić do zmniejszania poziomu folianów w organizmie. *Kishi i współpr.* (12) przebadali grupę pacjentów chorych na padaczkę, leczonych PB, CBZ, Phe oraz kwasem walproinowym i zonisamidem, przewlekłe w standardowych dawkach i wykazali istotne zmniejszenie stężenia folianów w surowicy podczas terapii PB oraz CBZ. Zonisamid i kwas

walproinowy nie będące induktorami enzymatycznymi nie wpłynęły znacząco na ustrojowy poziom folianów. Dlatego też terapia padaczki przy pomocy niektórych leków o cechach induktorów enzymatycznych może skutkować rozwinięciem pełnoobjawowego niedoboru w postaci anemii makrocytarnej (12, 13) ustępującej po podaniu kwasu foliowego. Stwierdzono również podwyższenie stężenia homocysteiny w surowicy krwi pacjentów leczonych CBZ i Phe (14).

Istnieją naukowe doniesienia (15, 16) świadczące o tym, iż powyższa interakcja może przebiegać również w odwrotnym kierunku – kwas foliowy nasila metabolizm leków przeciwdrgawkowych – zwiększając ryzyko wystąpienia napadów padaczki. *Steinwag* i współpracownicy (15) opisali przypadek rozwinięcia drgawek w efekcie podania 5 mg kwasu foliowego doustnie w celu terapii anemii makrocytarnej, u pacjenta leczonego Phe w dawce 300 mg/dobę. Czasowe odstawienie Phe, zastosowanie innych leków przeciwpadaczkowych i redukcja dawki kwasu foliowego do 1 mg na dobę pozwoliła przywrócić kontrolę choroby.

Zaleca się ostrożne stosowanie kwasu foliowego podczas terapii PB, Phe, które w małych dawkach (0,4 mg/dobę) wydaje się być bezpieczne. Pojawiło się doniesienie *Seligmann* i współpracownicy (17), w którym podano, że dawki około 1 mg kwasu foliowego mogą mieć istotne znaczenie dla stężenia Phe. W przypadku konieczności stosowania dużych dawek folianów (ok. 5 mg/dobę) przez długi okres czasu, istnieje możliwość wdrożenia leku przeciwpadaczkowego i dopasowanie dawki już po wysyceniu organizmu folianami. W takiej sytuacji celowe jest kontrolowanie osoczowego stężenia leków. Brak jest wspólnego stanowiska w sprawie wpływu kwasu walproinowego na stężenie folianów (18, 19), zaś zonisamid wydaje się być lekiem nie wpływającym na ich stężenie w organizmie.

## CHLORPROMAZYNA I AMITRYPTYLINA – STRUKTURALNE ANALOGI RYBOFLAWINY

Chlorpromazyna jest pochodną fenotiazyny stosowaną jako neuroleptyk o działaniu przeciwpyszotycznym i przeciwaustycznym. Amitryptylina należy do grupy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (20). Pomiedzy budową ryboflawiny a strukturami tych leków zachodzi daleko idąca analogia wskazywana jako źródło negatywnej interakcji. Strukturalne analogi witaminy B<sub>2</sub> w wyniku kompetycyjnej inhibicji blokują kinazę ryboflawinową odpowiedzialną za aktywację ryboflawiny do postaci FAD. Niezużyty nadmiar witaminy zostaje wydany z moczem w efekcie czego w sposób przyspieszony rozwija się jej niedobór. Udowodniono, że chlorpromazyna i amitryptylina hamują przekształcanie ryboflawiny w aktywną biologicznie postać FAD zarówno w wątrobie, mózgu, jak i w sercu (21). *Pinto* i współpracownicy (21) stwierdzili również ponad dwukrotny wzrost wydalania ryboflawiny z moczem podczas terapii wspomnianymi lekami w porównaniu do próby kontrolnej. *Pelliccione* i współpracownicy (22) badali na zwierzętach wpływ długoterminowej terapii chlorpromazyną, w dawkach porównywalnych z dawkami stosowanymi w standardowej terapii ludzi, na przyspieszenie metabolizmu witaminy B<sub>2</sub>. W moczu zwierząt poddanych doświadczeniu oznaczono dwukrotnie wyższe stężenie witaminy, wykryto również znaczne zmniejszenie wątrobowej puli flawin. W czasie terapii chlorpromazyną

i amitryptyliną lub innymi analogami strukturalnymi ryboflawiny, zaleca się prowadzenie suplementacji witaminą B<sub>2</sub> na poziomie 25–100 mg/dobę p.o.

### L-DOPA

L-DOPA (lewodopa, L-3,4-dihydroksyfenyloalanina) jest występującym naturalnie w organizmie człowieka aminokwasem, będącym substratem do wewnątrzustrojowej produkcji neurotransmitera – dopaminy (DA). Substancja ta jest stosowana jako podstawowy lek w chorobie Parkinsona, w celu podniesienia poziomu DA w mózgu (20). Pomiędzy lewodopą a pirydoksyną zachodzi silna interakcja na etapie metabolizmu. Ograniczeniem w stosowaniu L-DOPY przy podaniu drogą doustną jest problem z niskim stężeniem osiąganym przez lek w mózgu. Problem ten wynika z obecności w tkankach obwodowych enzymu – dopa-dekarboksylazy powodującego rozkład i unieczynnienie L-DOPY. Stosowanie wysokich dawek leku nie jest możliwe ze względu na ryzyko wystąpienia silnych skutków ubocznych (20, 23). Dopa-dekarboksylaza jest enzymem zależnym od obecności PLP. Według *Leon'a* i współpr. (24), *Cotzias'a* i współpr. (25), *Klawans'a* i współpr. (26) podawanie pirydoksyny prowadzi do nasilenia aktywności tego enzymu, co skutkuje zwiększeniem inaktywacji stosowanej jednocześnie lewodopy. Interakcję tą można zaobserwować już przy podawaniu 50 mg witaminy B<sub>6</sub> dziennie. Widocznym efektem jest zaostrzenie symptomów choroby Parkinsona mimo stosowania L-DOPY – w dawce standardowo zapewniającej dobrą kontrolę choroby (24–26). Opisana zależność ma aktualnie znaczenie głównie historyczne, ponieważ dotyczy sytuacji gdy parkinsonizm leczono L-DOPĄ w monoterapii. Obecnie lek ten podaje się zawsze z inhibitorami obwodowej dopa-dekarboksylazy (karbidopa, benserazyd), co całkowicie niweluje negatywny wpływ zwiększonego stężenia fosforanu pirydoksalu (26).

Wiedza pacjentów w zakresie ryzyka wystąpienia interakcji lek – witamina (jak i wszystkich innych interakcji) jest ograniczana. Istnieje konieczność, aby edukacja prozdrowotna prowadzona przez lekarzy i przez farmaceutów stała na wysokim poziomie i były dla pacjentów łatwo i szeroko dostępne. Pacjent wyedukowany będzie pacjentem odpowiedzialnym, o wysokim wskaźniku tak zwanego „compliance” czyli zgodności między wskazaniami, a stosowaniem leków. Najważniejszym zadaniem farmaceutów oprócz czuwania nad prawidłowym wydawaniem leków, jest prowadzenie pełnej i skutecznej opieki farmaceutycznej. Farmaceuci są ostatnim/pierwszym ogniwem łączącym pacjentów z szeroko rozumianym światem medycznym. Istotne więc by świadomie podchodzili do swojej funkcji i spoczywającej na nich odpowiedzialności.

P. Paśko, M. Korczyk, Z. Zachwieja

INTERACTION OF B-GROUP VITAMINS WITH SELECTED DRUGS AFFECTING  
THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

## PIŚMIENICTWO

1. *Fattal-Valevski A., Bloch-Mimouni A., Kivity S., Heyman E., Brezner A., Strausber R., Inbar E., Kramer U., Goldberg-Stern A.*: Epilepsy in children with infantile thiamin deficiency. *Neurology*, 2009; 73(11): 828-833. – 2. *Asadi-Pooya A.A., Mintzer S., Sperling M.R.*: Nutritional supplements, foods, and epilepsy: is there a relationship? *Epilepsia*, 2008; 49(11): 1819-1827. – 3. *Gaby A.R.*: Natural Approaches to Epilepsy. *Altern. Med. Rev.*, 2007; 12(1): 9-24. – 4. *Botez M.I., Botez T., Ross-Chouinard A., Lalonde R.*: Thiamine and folate treatment of chronic epileptic patients: a controlled study with the Wechsler IQ scale. *Epilepsy Res.*, 1993; 16: 157-163. – 5. *Botez M.I., Joyal C., Maag U., Bachevalier J.*: Cerebrospinal fluid and blood thiamine concentrations in phenytoin-treated epileptics. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1982; 9(1): 37-39. – 6. *Hansson O., Sillanpaa M.*: Pyridoxine and serum concentration of phenytoin and phenobarbitone. *Lancet*, 1976; 7953(1): 256. – 7. <https://www.medicinescomplete.com/mc/stockley>. – 8. *Mintzer S., Skidmore C.T., Sperling M.R.*: B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.*, 2012; 24: 341-344. – 9. *Major P., Greenberg E., Khan A. et al.*: Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. *Epilepsy Behav.*, 2008; 13(3): 557-559. – 10. *Benn A., Swan C.H., Cooke W.T., Blair J.A., Matty A.J., Smith M.E.*: Effect of intraluminal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acid. *Br. Med. J.*, 1971; 5741: 148-150.
11. *Elsborg L.*: Inhibition of intestinal absorption of folic acid by phenytoin. *Acta Haematol.*, 1974; 52(1): 24-28. – 12. *Kishi T., Fujita N., Eguchi T., Ueda K.*: Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J. Neurol. Sci.*, 1997; 145(1): 109-112. – 13. *Ryan G.M., Forshaw J.W.*: Megaloblastic anaemia due to phenytoin sodium. *Br. Med. J.*, 1955; 4933(2): 242-243. – 14. *Sener U., Zorlu Y., Karaguzel O., Ozdamar O., Coker I., Topbas M.*: Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure*, 2006; 15(2): 79-85. – 15. *Steinweg D.L., Bentley M.L.*: Seizures following reduction in phenytoin level after orally administered folic acid. *Neurology*, 2005; 64(11): 1982. – 16. *Veldhorst-Janssen N.M., Boersma H.H., de Krom M.C., van Rijswijk R.E.*: Oral tegafur/folinic acid chemotherapy decreases phenytoin efficacy. *Br. J. Cancer*, 2004; 90(3): 745. – 17. *Seligmann H., Potasman I., Weller B., Schwartz M., Prokocimer M.*: Phenytoin-folic acid interaction: a lesson to be learned. *Clin Neuropharmacol*, 1999; 5: 268-272. – 18. *Karabiber H., Sonmezgoz E., Ozerol E., Yakinci C., Otlu B., Yologlu S.*: Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev.*, 2003; 25: 113-115. – 19. *Sener U., Zorlu Y., Karaguzel O., Ozdamar O., Coker I., Topbas M.*: Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure*, 2006; 15: 79-85. – 20. *Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P., Schaefer-Korting M., red Buczko W.*: *Farmakologia i Toksykologia Mutschlera*. MedPharm, Wrocław, 2010.
21. *Pinto J., Huang Y.P., Rivlin R.S.*: Inhibition of riboflavin metabolism in rat tissues by chlorpromazine, imipramine, and amitriptyline. *J. Clin. Invest.*, 1981; 67(5): 1500-1506. – 22. *Pelliccione N., Pinto J., Huang Y.P., Rivlin R.S.*: Accelerated development of riboflavin deficiency by treatment with chlorpromazine. *Biochem. Pharmacol.*, 1983; 32(19): 2949-2953. – 23. *Leon A.S., Spiegel H.E., Thomas G., Abrams W.B.*: Pyridoxine antagonism of levodopa in parkinsonism. *J. Med. Am. Assoc.*, 1971; 218(13): 1924-1927. – 24. *Cotzias G.C., Papavasiliou P.S.*: Blocking the negative effects of pyridoxine on patients receiving levodopa. *J. Med. Am. Assoc.*, 1971; 215(9): 1504-1505. – 25. *Klawans H.L., Ringel S.P., Shenker D.M.*: Failure of vitamin B6 to reverse the L-dopa effect in patients on a dopa decarboxylase inhibitor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1971; 34(6): 682-686.