

*Paweł Paśko, Zofia Zachwieja*

## INTERAKCJE WITAMINY K Z POŻYWIENIEM I LEKAMI

Zakład Bromatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
p.o. kierownika dr *P. Zagrodzki*

*Witamina K jest obecnie łatwo dostępna na polskim rynku farmaceutycznym jako składnik różnych suplementów. Interakcje tej witaminy z lekami oraz z pożywieniem, niekiedy zagrażające zdrowiu pacjentów, stanowią zagadnienie, które powinno być znane lekarzom, farmaceutom i dietetykom.*

Hasła kluczowe: interakcje, witamina K, leki przeciwzakrzepowe, pożywienie.  
Key words: interaction, vitamin K, anticoagulant drugs, food.

Problem interakcji witamin z pożywieniem, jak również z lekami jest bardzo często zaniedbywany zarówno przez lekarzy, jak i farmaceutów. Preparaty farmaceutyczne witaminy K, zawierające jej niskie dawki, od niedawna należą do grupy leków wydawanych bez recepty (OTC – over the counter). Dodatkowo na rynku farmaceutycznym pojawiło się ostatnio coraz więcej preparatów wielowitaminowych, szeroko reklamowanych, zawierających witaminę K. Dotychczas podawanie tej witaminy było kontrolowane przez lekarzy i farmaceutów i witamina ta stosowana była tylko w razie konieczności. Nowy stan prawny doprowadził do utraty kontroli nad stosowaniem tej witaminy, przez co zwiększyła się możliwość występowania interakcji między nią i pożywieniem oraz lekami. Pacjent często nie zdaje sobie sprawy z niekorzystnych skutków takich interakcji i nie informuje lekarza o stosowaniu suplementacji tą witaminą.

Celem tej pracy było zwrócenie uwagi na wybrane interakcje witaminy K, zwłaszcza z lekami, jak również z pożywieniem. Wiedza na temat stosowania innych leków w trakcie terapii witaminą K, a także odpowiednie postępowanie dietetyczne powinna być przydatna lekarzom, farmaceutom, czy dietetykom. Problem ten tym bardziej jest ważki, gdyż coraz częściej suplementy diety są nadużywane przez pacjentów i mogą być dla nich dostępne nie tylko w aptece, gdzie farmaceuta mógłby przestrzec pacjenta przed ich negatywnymi skutkami, ale również w sklepach spożywczych czy stacjach benzynowych, gdzie sprzedaż tych preparatów nie podlega żadnej kontroli.

Dzienne zapotrzebowanie na witaminę K jest zależne od wieku oraz płci. W polskich normach nie podaje się zapotrzebowania na witaminę K dla osób dorosłych, gdyż jak twierdzi *Ziemlański* i współpracownicy (15) ich zapotrzebowanie na tę witaminę jest bardzo niskie i normalna racja pokarmowa zawiera dostateczne jej ilości. Autorzy podają tylko zapotrzebowanie dla niemowląt – poziom bezpieczny 10 mcg na osobę oraz dla dzieci do lat 15 – 1 mcg/kg m.c. W 2001 roku w USA opracowano nowe zalecenia dotyczące witaminy K dla niemowląt do 6 miesiąca życia wynoszące 2 mcg/dzień, dla dzieci od 7 do 12 miesiąca życia – 2,5 mcg/dzień, a dla dzieci od

1 r.ż. do 13 lat – od 30 do 60 mcg/dzień. Zalecenia te uwzględniają również osoby od 14 r.ż. i dorosłe, dla których ilość witaminy K na dobę mieści się w zakresie od 75 do 120 mcg/dobę w zależności od wieku, płci, ciąży czy okresu karmienia piersią (1).

Podstawowym źródłem tej witaminy w pożywieniu są warzywa zielone (2) oraz oleje roślinne (5). Dodatkowo flora bakteryjna przewodu pokarmowego ma zdolność syntetyzowania tej witaminy.

Dostępność witaminy K z suplementów diety jest od 3 do 20 razy wyższa niż z pożywienia (5), dlatego też nadmierne i zbyt częste ich stosowanie może stanowić poważne zagrożenie. Średnia zawartość witaminy K w suplementach obecnych na polskim rynku farmaceutycznym wynosi 25–30 mcg (tab. I).

Tab e l a I. Zawartość witaminy K w wybranych preparatach farmaceutycznych

Tab l e I. Content of vitamin K in selected pharmaceuticals

	Nazwa preparatu farmaceutycznego	Zawartość witaminy K
Preparaty dla osób dorosłych	Centrum	30 mcg/1 tabletkę
	Supradyn	30 mcg/1 tabletkę
	Vigor GOLD	25 mcg/1 tabletkę
	Vigor PLUS	25 mcg/1 tabletkę
	Centrum Silver	30 mcg/1 tabletkę
	Multivitaminum Superherb	25 mcg/1 tabletkę
Preparaty dla niemowląt	VitaK	25 mcg/1 kapsułkę typu „twist-off”
	Baby K	25 mcg/10 kropli

Dodatkowym problemem są również nowe zalecenia dotyczące podawania witaminy K niemowlętom. Zgodnie z nowymi zaleceniami ekspertów pod kierownictwem Konsultanta Krajowego ds. pediatrii z roku 2007 (19) witamina K (w dawce 25 mcg) powinna być podawana doustnie wszystkim niemowlętom karmionym naturalnie będącym w wieku od 2 tygodnia do końca 3 miesiąca życia, a preparaty przeznaczone do tego celu stały się preparatami OTC i niekiedy preparaty te podawane są przez rodziców bez konsultacji z lekarzem, czy farmaceutą – dłużej niż zalecano, a czasami wręcz nie są podawane ze względu na relatywnie wysoką cenę. Możliwość interakcji tej postaci witaminy K z lekami istotna jest jedynie, jeśli dziecko przyjmuje w tym okresie leki, o których mowa poniżej.

Większe niebezpieczeństwo związane jest z nadmierną suplementacją preparatami wielowitaminowymi stosowanymi samowolnie przez osoby dorosłe. Najczęściej w preparatach wielowitaminowych witamina K występuje w postaci K<sub>1</sub> czyli filochinonu. Dodatkowo zagrożenie nadmiarem witaminy K w organizmie może wynikać ze zmiany zaleceń żywieniowych, gdyż nowe zalecenia żywieniowe zwiększają ilość zielonych warzyw (takich jak: brokuły, szpinak, czy brukselka) czy olejów roślinnych w diecie, co znacząco zwiększa ilość witaminy K w organizmie.

#### Interakcje witaminy K z pokarmem

Badania nad dostępnością witaminy K prowadziła *Gijsbers* i współpr. (3) wśród 5 zdrowych ochotników, którym podawano doustnie 1 mg filochinonu, albo 227 g

gotowanego szpinaku z 25 g masła lub 227 g gotowanego szpinaku bez dodatku tłuszczu. W dniu badania po podaniu witaminy K, lub produktów w nią bogatych, wszyscy wolontariusze spożyli jeden posiłek niskotłuszczowy i ubogi w witaminę K (4 tosty z marmoladą, jedno jabłko bez skórki, jednego banana, dwie szklanki soku pomarańczowego i wodę *ad libitum*). Wykazano, że podany posiłek nie wpływał na wchłanianie witaminy K. Porównując biodostępność witaminy K z produktów bogatych w nią z preparatem farmaceutycznym witaminy K, dostępność witaminy z posiłku była znacząco niższa niż z preparatu. Dodatek masła do posiłku miał wpływ tylko na  $C_{\max}$  witaminy K, zaś nie miał wpływu na jej  $t_{\max}$ . Zmniejszona dostępność witaminy K z produktów naturalnych (tu szpinak) mogła być spowodowana przez czynniki trawienne. Witamina ta musi być uwolniona z aparatu fotosyntetyzującego roślin (3, 4, 16). Wzrost  $C_{\max}$  w przypadku podania szpinaku z masłem jest związany z pobudzeniem wydzielania żółci i lepszą rozpuszczalnością witaminy K w tym środowisku.

Tłuszcze zwiększają wchłanianie witaminy K (1). Jednak analizując rodzaj kwasów tłuszczowych wykazano, że kwasy tłuszczowe krótko- i średniołańcuchowe obniżają wchłanianie filochinonu do limfy, zaś długołańcuchowe mogą wzmacniać ten proces.

Doustne stosowanie fitomenadionu (Vitacon), związku z grupy witaminy K, jest uzasadnione tylko wtedy, gdy może on zostać wchłonięty z przewodu pokarmowego. Jeśli ilość żółci jest zbyt mała, konieczne jest dodatkowe zastosowanie doustnych soli kwasów żółciowych.

### Interakcje witaminy K z lekami

Najpoważniejszy wpływ suplementów diety zawierających witaminę K odnotowuje się w przypadku pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe, które są antagonistami witaminy K, jest ona bowiem konieczna w procesie karboksylacji reszty glutaminianu do  $\gamma$ -karboksylglutaminianu w II, VII, IX, X czynniku krzepnięcia, niezbędnym w procesie krzepnięcia krwi. Leki przeciwkrzepliwe hamują proces karboksylacji. Antykoagulanty bardzo często używane są w terapii wielu schorzeń przebiegających m.in. ze stanami zakrzepowymi i stosowane są przez pacjentów dość powszechnie. Zarówno leki przeciwkrzepliwe, jak i witamina K wpływają na wartość współczynnika INR (International Normalized Ratio). Zwiększenie ilości witaminy K w organizmie powoduje obniżenie wartości współczynnika INR, zaś antykoagulanty jak np. acenokumarol czy warfaryna powodują jego podwyższenie. Pacjenci, którzy otrzymują leki przeciwkrzepliwe, powinni być informowani o zmniejszeniu spożycia produktów spożywczych bogatych w witaminę K oraz nie zażywanie witaminy K nawet w postaci suplementów diety (5), z czego często nie zdają sobie sprawy, a może to powodować nieskuteczność terapii tymi lekami (6, 9). W badaniach przeprowadzonych przez *Schurgers* i współpr. (11) wykazano, że jednorazowe stosowanie suplementów zawierających od 150–200 mcg/dobę syntetycznej witaminy K<sub>1</sub> przez 7 dni powodowało statystycznie istotne obniżenie wskaźnika INR. Przykładowo, u pacjenta z indywidualnie ustalonym dawkowaniem acenokumarolu zależnym od wartości INR podanie 150 mcg witaminy K dziennie wywołało obniżenie wartości INR od wartości 2,04 do 1,59, co spowodowało zmniejszenie skuteczności terapii przeciwzakrzepowej. Natomiast suplementy w dawce 10–50

mcg/dobę nie wpływały niekorzystnie na terapię przeciwzakrzepową (10, 11). Dodatkowo autorzy ci (11) wykazali, że produkty spożywcze ze szczególnie wysoką zawartością witaminy K, np. brokuły, szpinak czy przetworzone fermentowane produkty sojowe, zawierające formę witaminy K o długim okresie półtrwania, mogą istotnie obniżyć wartość INR u osób zażywających antykoagulanty. Inni autorzy (7, 8) również zwracają uwagę na wpływ suplementów zawierających witaminę K na wartość INR.

Istotną jest również obserwacja, że u pacjentów, u których stwierdzono niską zawartość witaminy K w organizmie, nawet małe dawki tej witaminy (25 mcg/dobę) w preparatach wielowitaminowych powodowały istotny wpływ na wartość INR (7) i wymagały zmiany dawkowania leków przeciwzakrzepowych (13).

Wśród pacjentów będących w stanie wymagającym intensywnej terapii, którzy nie są odżywiani w naturalny sposób, mogą rozwijać się ostre objawy niedoboru witaminy K, m.in. wydłużenie czasu protrombinowego i zwiększenie możliwości występowania krwawień. W takich sytuacjach podawanie pozajelitowe fitomenadionu powinno być wystarczającym zabiegiem. Jednak w grupie siedmiu chorych, którym podawano fitomenadion, nie zaobserwowano oczekiwanej reakcji. Powodem braku odpowiedzi organizmu było równoczesne podawanie gentalamycyny i klindamycyny, jednak mechanizm tej interakcji jest nieznany i wymaga dalszych badań (13). Stan taki mógł być spowodowany zabiciem przez te antybiotyki bakterii jelitowych, które mają zdolność wytwarzania witaminy K<sub>2</sub>. Przyczyną takich zmian mogło być również zaprzestanie dowozu pełnowartościowego pożywienia zawierającego witaminę K, której zapasy w organizmie wystarczają tylko na 8 dni.

## WNIOSKI

W świetle nowych zaleceń dotyczących witaminy K opisane powyżej interakcje mają coraz większe znaczenie, zwłaszcza dla pacjentów u których trudno jest ustalić prawidłową wartość wskaźnika INR.

Pacjenci stosujący leki przeciwzakrzepowe powinni być informowani zarówno przez lekarzy, farmaceutów, jak również dietetyków o właściwym sposobie odżywiania, jaki powinni stosować w trakcie przyjmowania tych leków oraz o rozsądnym zażywaniu wszelkich suplementów diety i preparatów do żywienia doustnego, których wpływu na terapię antykoagulacyjną nie wolno bagatelizować.

P. Paśko, Z. Zachwieja

### INTERACTION OF VITAMIN K WITH FOOD AND DRUGS

#### Summary

The knowledge of vitamin interactions with food and drugs is often neglected. Vitamins, which are given such as diet supplements or drugs may interfere with food and this could be source of therapeutic problems. The aim of this paper was to pay attention to some vitamin K interaction with food and some medicines. The problem of vitamin interaction is very complex and such factors as: kind, composition and consistency of meal, pharmaceutical forms, functioning of digestive system and a few personal features can have influence on this process. Anticoagulants therapy requires close monitoring to maintain the effec-

tive therapeutic concentration assessed with the internationalized ratio (INR). High vitamin K intake can decrease the therapeutic effectiveness of acenokumarol and warfarin, while poor vitamin K status appears to increase the sensitivity to small changes in vitamin K intake, especially from supplements. Dark - green vegetables and supplements can measurably change INR but additional research is needed to fully quantify the interactions among various sources and chemical forms of vitamin K, age and other factors.

## PIŚMIENNICTWO

1. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin K. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001; 162-196. – 2. *Gawecki J.* (red.). Witaminy. Wydawnictwo Akademii Rolniczej w Poznaniu 2000. – 3. *Gijbers B.L., Jie K.S., Vermeer C.*: Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br. J. Nutr.* 1996; 76: 223-9. – 4. *Gronowska-Senger A.*: Żywieniowe aspekty biodostępności witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. [w:] Witaminy i mikroelementy w żywieniu człowieka – biodostępność i stan odżywienia. Konferencja naukowa Warszawa 2-3 czerwiec 1998, str. 56-71. – 5. *Johnson M.A.*: Influence of Vitamin K on anticoagulant therapy depends on vitamin K status and the source and chemical forms of vitamin K. *Nutr. Rev.* 2005; 63: 91-100. – 6. *Kalara P.A., Cooklin M., Wood G.* i współpr.: Dietary modification as cause of anticoagulation instability. *Lancet.* 1988; 2: 803-808. – 7. *Kurnik D., Loebstein R., Rabinovitz H.* i współpr.: Over the counter vitamin K1 containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb. Haemost.* 2004; 92: 1018-1024. – 8. *Kurnik D., Lubetsky A., Loebstein R.* i współpr.: Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann. Pharmacother.* 2003; 37: 1603-1606. – 9. *Oren B., Shvartzman P.*: Unsuspected source of vitamin K in patients treated with anticoagulants: a case report. *Fam. Pract.* 1989; 6: 151-152. – 10. *Rombouts E.K., Rosendaal F.R., van der Meer F.J.*: The effect of vitamin K supplementation on anticoagulant treatment. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 691-692.
11. *Schurgers L.J., Shearer M.J., Hamulyak K.* i współpr.: Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy subjects. *Blood.* 2004; 104: 2682-2689. – 12. *Shearer M.J., Bach A., Kohlmeier M.*: Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *J. Nutr.* 1996; 126(4 Suppl): 1181-6. – 13. *Stockley I.H.*: Stockley's drug interactions. Pharmaceutical Press, 2008. – 14. Zalecenia Zespołu Ekspertów. Przewodnicząca: Doc dr hab. n. med. *Anna Dobrzańska* – Konsultant Krajowy w dziedzinie Pediatrii. „Standardy Medyczne” numer 1/2007. – 15. *Ziemiański Ś., Bulhak-Jachymczyk B., Budzyńska-Toporowska J.* i współpr.: Normy żywienia dla ludności w Polsce. *Nowa Med.* 1998; 4: 1-28.

Adres: 30-688 Kraków, ul. Medyczna 9.