

mgr farm. Wojciech Pawłowski
Opiekun: mgr farm. Ewa Łuckiewicz-Borowiec

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA
MENACHINONU

Słowa kluczowe

- menachinon
- witamina K₂
- witamina MK-4
- witamina MK-7
- bezpieczeństwo

skróty wyrazowe

- witamina K₂ — menachinon
- MK-7 — menachinon posiadający 7 grup izoprenowych
- National Academy of Medicine (NAM), poprzednio Institut of Medicine (IOM)

Autor pracy: mgr farm. Wojciech Pawłowski

Apteka, w której odbywa się specjalizacja: Apteka Melisa w Gozdnicy

Kierownik apteki: mgr farm. Helena Pawłowska

Opiekun pracy: mgr farm. Ewa Łuckiewicz-Borowiec

Pani mgr Helenie Pawłowskiej

Za współpracę i umożliwienie napisania pracy,

Pani dr Małgorzacie Kucińskiej

Za współpracę i pomoc w trakcie wykonywania pracy,

Pani lek. Irminie Pawłowskiej

Za cenne uwagi i pomoc w trakcie wykonywania pracy,

Pani mgr Ewie Łuckiewicz-Borowiec

Za współpracę i pomoc w trakcie specjalizacji,
ważne i cenne wskazówki oraz uwagi podczas pisania niniejszej pracy

Serdecznie dziękuję

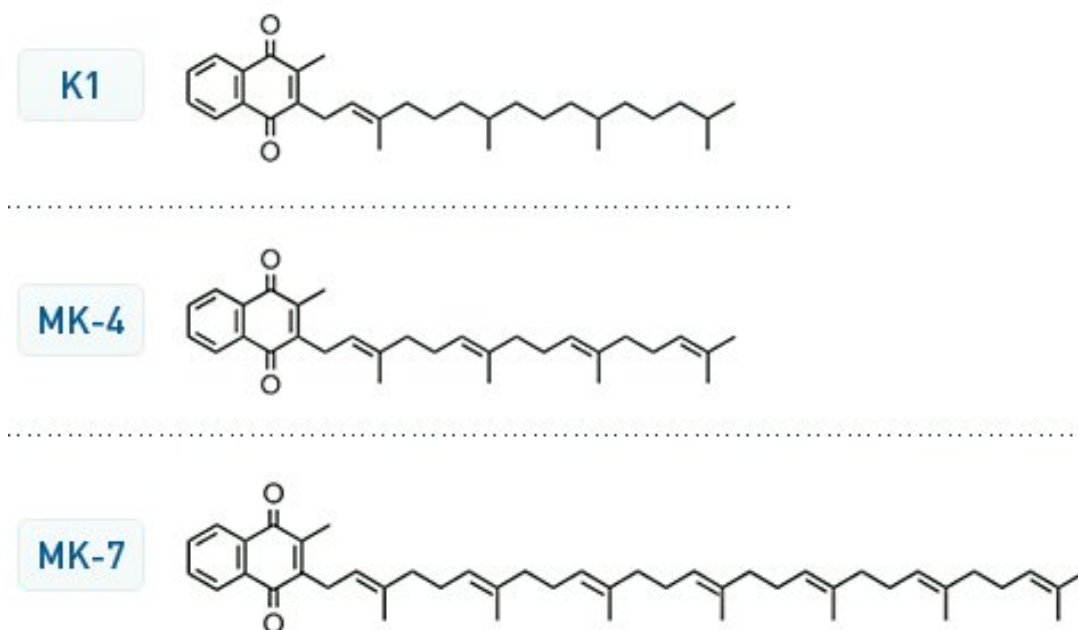
Spis treści

1. Wprowadzenie	2
1.1. Wzór chemiczny witamin K	2
1.2. Rola witaminy K	2
1.3. Niedobór witaminy K	3
1.4. Występowanie witaminy K	4
1.5. Wchłanianie	5
1.6. Produkcja przemysłowa	5
2. Bezpieczeństwo	5
2.1. Zapotrzebowanie	5
2.2. Metabolizm	5
2.3. Farmakokinetyka	5
2.4. Działania niepożądane, toksyczność	6
2.5. Interakcje	6
2.6. Alergeny	7
3. Wnioski	7
Literatura	9

1. Wprowadzenie

1.1. Wzór chemiczny witamin K

Rycina 1. Wzory chemiczne witamin K[9, 1].



1.2. Rola witaminy K

Nazwa witaminy K pochodzi od niemieckiego słowa Koagulation, oznaczającego krzepnięcie krwi[1]. Witamina K jest koenzymem w procesie γ -karboksylacji kwasu glutaminowego, a powstałe przy jej udziale związki potrafią wiązać kompleksowo jony wapnia[3]. Witaminy K mają wspólną budowę opierającą się na 3-metylo-1,4-naftachinonie[1].

Białka wiążące się z witaminą K znajdowano w wątrobie, kościach, nerkach, trzustce, śledzionie, płucach i mięśniach gładkich ścian naczyń[2, 1]. Zidentyfikowano co najmniej 17 białek, w których witamina K pełni funkcję koenzymu, a powstałe kompleksy uczestniczą w procesach karboksylacji[1].

Dotychczas znaleziono niewiele dowodów mówiących o istotnym zwiększeniu gęstości kości przy zastosowaniu witaminy K samodzielnie, tj. bez witaminy D i wapnia. Natomiast rośnie ilość dowodów na synergistyczne działanie witamin D i K w redukowaniu ryzyka złamania i polepszenia jakości kości[1].

Zarówno fitomenadion, jak i menachinon wpływają na proces koagulacji[2].

W procesie utleniania udział bierze wspólny dla wszystkich witamin K pierścień chinonu. Boczny łańcuch nie uczestniczy bezpośrednio w reakcjach oksydacji, ale może wpływać na sposób łączenia się z enzymami, czy na dystrybucję[1].

W 2017 roku grupa ekspertów wielu specjalizacji dokonała analizy piśmiennictwa na temat m.in. profilaktyki i leczenia osteoporozy. Wśród sformułowanych na tej podstawie zaleceń wymieniono spożywanie: wapnia (około 1200 mg/d); białka (1,2 g/kg m.c./d); potasu (3500 mg/d); magnezu (300 mg/d). Jako podstawę profilaktyki i leczenia określono unormowanie poziomu witaminy D oraz jej suplementację (minimum 800 j/d)[13]. Do tych zaleceń nie włączono witaminy K.

1.3. Niedobór witaminy K

Grupą szczególnie narażoną na niedobór witaminy K są noworodki, u których zasoby tej witaminy są ograniczone. Już pod koniec XIX w. po raz pierwszy opisano „chorobę krwotoczną noworodka”, obecnie, po ustaleniu jej przyczyny, określaną jako krwawienie z niedoboru witaminy K (VKDB — vitamin K deficiency bleeding).

Większość noworodków i niemowląt nie prezentuje zaburzeń krzepnięcia, jednak w grupie dotkniętych tymi zaburzeniami mogą wystąpić poważne powikłania, związane przede wszystkim z krwawieniami do ośrodkowego układu nerwowego.

Szczególnie narażone są noworodki urodzone w zamartwicy, przedwcześnie oraz z porodów zabiegowych. Także niektóre leki stosowane u ciężarnej mogą być przyczyną VKDB. Wśród nich należy wymienić leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, barbiturany, fenytoina), doustne antykoagulanty (antagoniści witaminy K), tuberkulostatyki (ryfampicyna, izoniazyd) i niektóre antybiotyki (np. cefalosporyny). Późna postać choroby, ujawniająca się u niemowląt w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, związana jest przede wszystkim z chorobami wątroby, zaburzeniami wchłaniania oraz niedostateczną podażą u dzieci karmionych wyłącznie piersią.

Aby zapobiegać krwawieniom, wprowadzono zalecenia dotyczące suplementacji witaminy K u wszystkich noworodków. Wg wytycznych ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) dotyczących profilaktyki VKDB z 2016 r., możliwe są 3 różne schematy podania witaminy K po urodzeniu, jednak najskuteczniejszym z nich, obowiązującym również w Polsce, jest podanie 1 mg witaminy K domięśniowo wszystkim noworodkom donoszonym.

U osób dorosłych niedobory witaminy K nie są powszechnym problemem i dotyczą przede wszystkim osób z upośledzonym wydzielaniem żółci, marskością wątroby, upośledzeniem wchłaniania czy mukowiscydozą.[2, 1, 16].

Tabela 1. Zawartość witaminy K w pożywieniu[2, 1].

Produkt	Zawartość fitomenadionu	Zawartość menachinonu
Brokuły	179–180 μ g/100g	
Kapusta	145–339 μ g/100g	
Olej rzepakowy	32 μ g/25g	
Oliwa z oliwek	11–16 μ g/25g	
Zielony groszek	24 μ g/100g	
Natto /100g	34,7 μ g	ND–2 μ g MK-4; 7,5 μ g MK-5; 13,8 μ g MK-6; 939–998 μ g MK-7; 84,1 μ g MK-8;
Twaróg /100g	0,3 μ g	0,3 μ g MK-7; 24,5 μ g suma innych MK;
Jajko ugotowane /100g	4,0 μ g MK-4	
Pełne mleko /100g	0,5 μ g	ND–2 μ g MK-7; 0,9 μ g suma innych MK;
Jogurt		0,4 μ g/100g MK-7

1.4. Występowanie witaminy K

Fitomenadion naturalnie występuje w roślinach i niektórych algach, przede wszystkim w zielonych częściach roślin oraz olejach[2].

Menachinony syntetyzowane są przez bakterie, m.in. znajdujące się w jelitach u ludzi. Zawartość witaminy K₂ w diecie jest bardziej ograniczona niż witaminy K₁. Znaczące ilości menachinonu występują w wątrobach zwierzęcych oraz fermentowanych produktach, włączając w to ser. Różne bakterie jelitowe tworzą odmienne formy witaminy: MK-6, MK-7, MK-8, MK-10, MK-11. Ludzka flora bakteryjna odgrywa znaczącą rolę w zapewnieniu dostępności tej witaminy[2]. Natto, czyli sfermentowane nasiona soi, zawiera duże ilości MK-7 i przez stulecia było głównym źródłem tej witaminy w Japonii[1].

Zapotrzebowanie na witaminę K jest zaspokajane przez warzywa (w około 60%), tłuszcze (w około 8%), mięso, drób oraz ryby (w około 5%)[2]. Wśród roślinnych źródeł istotne znaczenie mają zielone części roślin oraz rośliny z rodziny kapustowatych (krzyżowych), które dodatkowo są źródłem potasu i magnezu[1].

Syntetyczna witamina K₃ (menadion) nie jest już używana z uwagi na jego działanie hepatotoksyczne[1].

Spożycie witaminy K₂ mogło być jak dotąd niedoszacowane, ze względu na niewystarczającą ilość danych o zawartości tej witaminy w pożywieniu[1].

1.5. Wchłanianie

Fitochinon wchłania się w formie niezmienionej w jelicie po solubilizacji przy pomocy soków żółciowych i enzymów trzustkowych. W wolnej postaci wchłania się w 80%, natomiast z zielonych liści warzyw np. szpinaku w 10%[2]. Witamina MK-7 ma znacznie większą biodostępność niż inne homologi MK oraz fitochinon[1].

1.6. Produkcja przemysłowa

Komercyjnie MK-7 produkuje się poprzez syntezę chemiczną (wraz ze stereospecyficznością) lub fermentację nasion soi, a następnie jej oczyszczenie przy pomocy dwutlenku węgla[1].

2. Bezpieczeństwo

2.1. Zapotrzebowanie

Zalecane spożycie (AI - Adequate Intake) witaminy K₁ określa się na 120 $\mu\text{g}/\text{d}$ dla dorosłych mężczyzn i 90 $\mu\text{g}/\text{d}$ dla dorosłych kobiet (IOM). WHO wskazuje odpowiednio 65 oraz 55 $\mu\text{g}/\text{d}$ (RNI - Recommended Nutrient Intake). Natomiast The Commission of the European Communities ustala zalecaną dzienną podaż (RDA - Recommended Daily Allowance) na poziomie 75 $\mu\text{g}/\text{d}$ witaminy K[1].

2.2. Metabolizm

Witamina K₂ wpływa na regulację transkrypcji, indukując ekspresję genu odpowiedzialnego za produkcję cytochromu CYP3A4[1].

2.3. Farmakokinetyka

Tabela 2. Właściwości farmakokinetyczne[6].

Parametr	Witamina K ₁	Witamina K ₂ MK-7
T _{max}	4 h	4 h
AUC ₂₄		MK-7 2,5x większe od K ₁
AUC ₉₆		MK-7 6x większe od K ₁

Witamina K_1 przyjmowana systematycznie nie kumuluje się w organizmie. Natomiast osiągnięcie stanu stacjonarnego przez MK-7 wymaga okresu dwutygodniowej suplementacji[6].

2.4. Działania niepożądane, toksyczność

Analiza piśmiennictwa przeprowadzone przez NAM nie wykazała toksycznego działania związanego z naturalnym menachinonem czy fitochinonem. Z uwagi na brak działań niepożądanych IOM nie był w stanie ustalić górnych limitów spożycia (Tolerable Upper Intake Level)[1].

Również European Commission's Scientific Committee on Food nie znalazł dowodów na niekorzystne działania związane z podażą 10mg/d witaminy K_1 przez jeden miesiąc u 8 atletek. Brakuje badań, by wyznaczyć górny limit spożycia dla witaminy K[4].

European Food Safety Authority wykazało, że proces krzepliwości krwi nie został zaburzony po podaniu odpowiednio 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./d dorosłym (tj. 420 $\mu\text{g}/70\text{kg}$ m.c./d) i 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./d dzieciom. Należy jednak wziąć pod uwagę, że badania te nie były skonstruowane typowo do oceny bezpieczeństwa[5]. Jedno z badań przeprowadzonych przez Vermeer et al. przeprowadzone zostało na grupie 42 zdrowych osób, z których 6 otrzymywało przez 12 tygodni 360 $\mu\text{g}/\text{d}$ MK-7. Nie zauważono u nich nadmiernej aktywacji układu krzepnięcia[5].

W ogólnej populacji witamina K jest dostarczana zgodnie z zalecanym dziennym spożyciem (RDA) co powoduje, że karboksylacja białek odpowiedzialnych za krzepliwość krwi jest wysycona. Wówczas nie można oczekiwać, że podawanie dużych dawek witaminy K zwiększy krzepliwość krwi.[1].

Robin et al. zestawili badania kliniczne nad bezpieczeństwem MK-7 u ludzi. Wynika z nich, że nie odnotowano działań niepożądanych podczas podawania do 180 $\mu\text{g}/\text{d}$ MK-7 przez 3 lata, czy 360 $\mu\text{g}/\text{d}$ przez 12 tygodni. Jedynymi zgłaszanymi działaniami niepożadanymi był zapach oleju w formulacji leku[1].

2.5. Interakcje

Względnie niższe dawki MK-7 niż w przypadku witaminy K_1 mogą wpływać na krzepliwość krwi u osób stosujących kumaryny. Do czasu zbadania tego zagadnienia Schurgers et al. rekomendują górny bezpieczny limit spożycia jako 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ K_2 [6]. Badania przeprowadzone przez ten zespół nie były jednak zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa[1].

Natomiast badania przeprowadzone przez Theuwissen analizowały wpływ małych dawek MK-7 w trakcie stosowaniu leków antykoagulacyjnych. U 15 zdrowych

osób uzyskano INR 2,0 przy pomocy acenokumarolu w ciągu 4 tygodni. Następnie uczestnikom podawano przez kolejne 6 tygodni zwiększające się dawki MK-7 (10; 20; 45 $\mu\text{g}/\text{d}$), utrzymując podawanie wcześniej ustalonej dawki acenokumarolu. Podawanie 10 i 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ MK-7 znacząco obniżyło INR odpowiednio u 40% i 60% badanych. Autorzy wskazują na konieczność unikania suplementacji MK-7 przy terapii doustnymi antagonistami witamin K, nawet w bardzo małych dawkach[7].

Wśród grupy 70 osób z niestabilną kontrolą antykoagulacyjną przeprowadzono badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą. Losowo podzielono na dwie grupy przyjmujących 150 $\mu\text{g}/\text{d}$ witaminy K₁ lub placebo przez 6 miesięcy. W grupie przyjmujących fitochinon statystycznie istotnie zmniejszyło się odchylenie standardowe INR i większy procent czasu INR znajdował się w przedziale wartości terapeutycznych[1].

Istnieje ryzyko interakcji między witaminami K a kumarynami. Można złagodzić ten wpływ poprzez regularną kontrolę procesu koagulacji (systematyczne oznaczenia INR) oraz konsekwencję co do dawki i postaci podawanej witaminy K[1].

Przebadano wpływ witaminy K₂ na działanie interferonu (INF)- α -2b u szczurów, u których wyindukowano raka wątroby (hepatokarcynogeneza). Interferon podawany podczas rozwoju nowotworu wątroby zmniejsza zarówno liczbę, jak i objętość zmienionych komórek poprzez wywołanie apoptozy w ognisku nowotworowym. Szczury podzielono na 4 grupy: nieleczone, leczone interferonem, leczone witaminą K₂, leczone interferonem i witaminą K₂. Menachinon podawano w dawce 10 $\frac{\text{mg}}{\text{kg}}$, interferon w dawce 6,5 $\frac{\text{U}}{\text{kg}}$. Badania pokazały, że podawana witamina K₂ blokowała działanie interferonu, co skutkowało jego słabszym działaniem w redukcji ilości i objętości zmienionych nowotworowo komórek oraz zmniejszyło wywołaną przez niego apoptozę[8].

Charakterystyka Produktów Leczniczych (ChPL) dabigatranu (Pradaxa), riwaroksabanu (Xarelto) oraz apiksabanu (Eliquis) nie wymienia w przeciwwskazaniach, środkach ostrożności czy interakcjach równoczesnego stosowania witamin K[10, 11, 12]. ChPL nie wskazuje również na bezpieczeństwo takiego stosowania.

W przypadku riwaroksabanu producent informuje, że podanie witaminy K nie powinno wpływać na przeciwwskrzepowe działanie leku[11].

2.6. Alergeny

Z uwagi na fakt, że MK-7 pochodzi głównie z soi, należy brać pod uwagę możliwość występowania alergenów w niej zawartych[[1].

3. Wnioski

Witaminy K posiadają szerokie działanie, które jest istotne dla organizmu człowieka.

Do tej pory nie powstały zalecenia szerokiego stosowania witaminy K w profilaktyce osteoporozy[13].

Dotychczas przeanalizowane badania nad toksycznością witamin K wskazują na bezpieczeństwo tej witaminy, nawet przy zastosowaniu wysokich dawek. Na tę chwilę również nie wykazano istotnych interakcji witaminy K z nowymi lekami przeciwzakrzepowymi (Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K - NOAC), natomiast przy terapii lekami przeciwkrzepliwymi z grupy antagonistów witaminy K należy bardziej szczegółowo monitorować terapię.

Innym pytaniem jest, czy witaminy K powinny być stosowane na szeroką skalę. Na ten moment nie ma wytycznych, które zalecałyby jej stosowanie.

Wydaje się, że w przypadku spełnienia zaleceń piramidy żywieniowej[14], która wskazuje jako podstawę spożywanie warzyw oraz na trzecim poziomie spożywanie produktów mlecznych i olei roślinnych, można osiągnąć odpowiednią podaż witamin K. Należy również pamiętać o produktach fermentowanych przez bakterie (ale nie produkty kwaszone), jak i o dbaniu o odpowiednią florę bakteryjną jelit.

Do niedawna nie było zaleceń odnośnie stosowania witaminy D, jednak eksperci ustalili, że dla populacji środkowoeuropejskiej wskazana jest doustna suplementacja tej witaminy[15]. Niedobór witaminy D wynika z niewystarczającą ekspozycją na światło słoneczne, w mniejszym stopniu ma znaczenie podaż z pożywieniem. Z inną sytuacją mamy do czynienia dla witamin K. Warto podejść do witaminy K z ostrożnością, gdyż nie jest jeszcze pewne, czy podzieli ona los witaminy D, jeżeli chodzi o zalecenia.

Potrzebne jest wykonywanie większej ilości badań, poszerzanie badanych grup ponad ochotników zdrowych, czy osoby, które nie przyjmują żadnych leków, by lepiej poznać ewentualne działania niepożądane oraz interakcje, jak również jednoznacznie określić, szeroka populacja wymaga suplementacji witaminami K.

Literatura

- [1] *US Pharmacopeial Convention safety evaluation of menaquinone-7, a form of vitamin K*, Nutrition Reviews V Vol. 75(7):553–578 (2017)
- [2] *IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS*, Vol. 76 (2000), 417–486
- [3] Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K., Ruth P., Schäfer-Korting M. *Farmakologia i toksykologia*, wydanie III (2013)
- [4] *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin K*, SCF/CS/NUT/UPPLEV/32 Final (2003)
- [5] *SCIENTIFIC OPINION Vitamin K 2 added for nutritional purposes in foods for particular nutritional uses, food supplements and foods intended for the general population and Vitamin K 2 as a source of vitamin K added for nutritional purposes to foodstuffs, in the context of Regulation (EC) No 258/97* The EFSA Journal (2008) 822, 1- 31
- [6] *Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7* BLOOD, VOLUME 109, NUMBER 8 (2007)
- [7] *Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K 2) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose–response relationship in healthy volunteers* J Thromb Haemost (2013); 11: 1085–92.
- [8] *Vitamin K2 supplementation blocks the beneficial effects of IFN- α -2b administered on the early stages of liver cancer development in rats* Nutrition Volume 59, March (2019), Pages 170-179
- [9] https://en.wikipedia.org/wiki/File:Vitamin_K_structures.jpg data dostępu 15.03.2019
- [10] *SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Pradaxa* European Medicines Agency styczeń (2018)
- [11] *CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Xarelto* European Medicines Agency maj (2018)
- [12] *CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Eliquis* European Medicines Agency wrzesień (2018)
- [13] *Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2017* Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Supplement A (2017)
- [14] *Piramida Zdrowego Żywienia i Aktywności Fizycznej dla osób dorosłych* <https://ncez.pl/abc-zywienia-/zasady-zdrowego-zywienia/piramida-zdrowego-zywienia-i-aktywnosci-fizycznej-dla-osob-doroslych> data dostępu 17.03.2019
- [15] *Wytyczne suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej — rekomendowane dawki witaminy D dla populacji zdrowej oraz dla grup ryzyka deficytu witaminy D* Endokrynol Pol (2013); 64 (4): 319–327

-
- [16] *Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition* J Pediatr Gastroenterol Nutr. (2016) Jul;63(1):123–9