

Witamina K

Funkcje. Witamina K (K – krzepnięcie) jest witaminą rozpuszczalną w tłuszczach. Jest niezbędna do procesu gamma-karboksylacji reszt kwasu glutaminowego i aktywacji metabolicznej wielu zależnych od witaminy K białek (→ białka, biorące udział w krzepnięciu, mineralizacji kości, regulacji wzrostu komórek).

- Naturalne pochodne witaminy K: witamina K₁ (filochinon, syntetyzowana przez rośliny), witamina K₂ (menachinon, syntetyzowana przez bakterie Gram-dodatnie).
- Kaskada krzepnięcia: aktywacja siedmiu zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia krwi (protrombina, czynnik VII, IX i X kaskady krzepnięcia krwi oraz białka C, S i Z).
- Mineralizacja i regulacja metabolizmu tkanki kostnej (osteokalcyna, białko macierzy Gla, białko kostne S): karboksylacja osteokalcyny (niecałkowicie ukarboksylowana osteokalcyna (ucOC) – wskaźnik gęstości kości i ryzyka złamania biodra).
- Integralność naczyń (białko macierzy Gla, (MGP) – zapobiegające zwapnieniu tkanek miękkich i chrząstki i ułatwiające prawidłowy wzrost kości).
- Łańcuch oddechowy, regulacja komórkowych procesów wzrostu (ligand Gas 6).
- Działanie przeciwnowotworowe (możliwy mechanizm: indukcja apoptozy, hamowanie cyklu komórkowego).

Wystarczające spożycie (AI). Wartość AI dla witaminy K jest oparta na określeniu poziomu spożycia w populacji osób zdrowych.

	Kobiety (µg/d)	Mężczyźni (µg/d)
19 r.ż. i starsi	90	120
Ciąża	90	–
Laktacja	90	–

NB: na podstawie wyników ostatnich badań wskazany wydawałby się znaczny wzrost zalecanego spożycia witaminy K (100–400 µg witaminy K/d).

W celu zapewnienia optymalnej karboksylacji osteokalcyny oraz integralności kości dawka witaminy K powinna być ≥ 1000 µg/d.

Status witaminy K. Osocze: prawidłowe stężenie wynosi około 1,0 nmol/l. Czas protrombinowy powinien być monitorowany poprzez określenie wartości współczynnika INR, gdy pacjenci są poddawani leczeniu antykoagulantami (zakres terapeutyczny INR: 2,0–3,5). **NB:** niecałkowicie ukarboksylowana osteokalcyna (ucOC) jest prawdopodobnie jednym z najbardziej czułych markerów statusu witaminy K. Parametry krzepnięcia krwi nie są szczególnie specyficzne. Powszechnie stosowane leki mogą zwiększać wartość INR, nasilając działanie antykoagulacyjne warfaryny.

- Antybiotyki: kotrimoksazol, erytromycyna, flukonazol, izoniazyd, metronidazol, mikonazol.
- Leki nasercowe: amiodaron, klofibrat, propafenon, propanolol, sulfipirazon.
- Leki przeciwzapalne: fenylbutazon, piroksydam.
- Centralny układ nerwowy: alkohol.
- Leki zobojętniające kwas solny: omeprazol.

Interakcje z lekami/składnikami odżywczymi. **Upośledzone wchłanianie/wykorzystanie:** cholestyramina, kolestipol (wiązanie kwasów żółciowych), środki przeczyszczające, olestra, orlistat, olej parafinowy (wiązanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach), chemioterapia nowotworów, alkohol. **Zaburzenie metabolizmu witaminy K (np. blokowanie karboksylacji zależnej od witaminy K):** leki przeciwgruźlicze (np. izoniazyd, rifampicyna), cefalosporyny, salicylany, antagoniści witaminy K (fenprokumon, warfaryna), karbamazepina, fenytoina, primidon, fenobarbital, kwas walproinowy (pobudzenie enzymów przez leki przeciwpadaczkowe), ampicylina, sulfonamidy, tetracykliny (antybiotyki o szerokim spektrum działania hamujące syntezę bakterii jelitowych), wysokie dawki witaminy E i A.

Wzrost ryzyka niedoboru. **Zwiększone zapotrzebowanie:** osoby starsze, noworodki i niemowlęta, które są karmione wyłącznie piersią, alkoholizm. **Dieta/styl życia:** niedostateczne spożycie zielonych liściastych warzyw, TPN. **Złe wchłanianie pokarmu:** bulimia, choroba Crohna, mukowiscydoza, zaburzone wchłanianie tłuszczów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nowotwory, biegunka tłuszczowa, zaburzenia wydzielania żółci (zapalenie dróg żółciowych), funkcji wątroby (marskość wątroby), trzustki (nieydolność trzustki), celiakia.

Oznaki i objawy niedoboru. **Ogólne:** utrata apetytu, biegunka, krwotoki z nosa, łatwe tworzenie się siniaków, krwawienie z dziąseł, obfite krwawienia menstruacyjne, krwotoki pooperacyjne. **Krew:** zaburzenie krzepnięcia krwi (wydłużenie czasu protrombinowego i wzrost tendencji do krwotoków), hamowanie karboksylacji czynników krzepnięcia i osteokalcyny, zwiększenie stężenia niecałkowicie ukarboksylowanej osteokalcyny. **Kości:** zaburzenie prawidłowej gęstości kości, wzrost ryzyka wystąpienia osteoporozy i złamań kości. **Noworodki:** choroba krwotoczna noworodków (krwotoki wewnątrzczaszkowe, krwawienia żołądkowo-jelitowe).

Podawanie. Przyjmować w trakcie posiłków lub po nich. **NB:** istnieją doniesienia mówiące o tym, że witamina K wykazuje właściwości hamujące wzrost oraz działanie cytotoksyczne zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (np. 40 mg witaminy K₁/w raku wątrobowokomórkowym).

Bezpieczeństwo. **Toksyczność:** doustne podawanie naturalnych form witaminy K nie wywołuje działania toksycznego. Nawet w stężeniu 500 razy wyższym niż dawki terapeutyczne witamina K₁ nie wykazuje działania toksycznego (NOAEL: 30 000 µg). Dawniej częste zalecenie, aby podczas leczenia antagonistami witaminy K unikać jej przyjmowania, obecnie zostało zaniechane. Obecnie istnieją ogólnie wskazania, aby osoby leczone warfaryną przyjmowały w tym czasie witaminę K w ilości zabezpieczającej jej AI (90–120 µg/d), co ma zapobiegać dużym wahaniom jej stężenia. W przypadku radykalnej zmiany diety (np. na dietę bogatą w warzywa zielone) powinno się ściśle monitorować parametry krzepnięcia krwi i konsultować z lekarzem.

Główne zastosowanie	Zalecane dawki	Podawanie
Profilaktycznie	70–300 µg witaminy K ₁ (fitomenadion)/d	<i>p.o.</i>
Bezobjawowe zwiększenie INR (INR: 4,5–10)	1 mg witaminy K ₁	<i>p.o.</i>
Krwawienia związane z niedoborem witaminy K (np. w wyniku przedawkowania antagonistów witaminy K)	łagodne: 1–5 mg witaminy K ₁ ; umiarkowane (np. wskaźnik Quicka < 10%): 5–10 mg witaminy K ₁ ; nasilone: 10 mg witaminy K ₁ pozajelitowo oraz kompleks protrombiny	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i>
Rak wątrobowokomórkowy	40–60 mg witaminy K ₁ /d	<i>p.o.</i>
Hipoprotrombinemia	1–2 mg witaminy K ₁	podskórnie, <i>p.o.</i>

Główne zastosowanie	Zalecane dawki	Podawanie
Hipoprotrombinemia zapobiegawczo podczas stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego	5–10 mg co tydzień	<i>i.m.</i>
Niemowlęta, profilaktycznie witamina K: zapobieganie chorobie krwotocznej noworodków (HDN)	1 mg witaminy K ₁ po urodzeniu, powtórzyć w 6–8 tygodniu, jeśli potrzeba (np. matce podawane są antykoagulanty, rifampicyna, izoniazyd, w czasie ciąży)	<i>i.m.</i>
Osteoporoza		
■ Zapobieganie	80–400 µg/d	<i>p.o.</i>
■ Leczenie	1–30 mg/d	<i>p.o.</i>
Kobiety w ciąży przyjmujące antykoagulanty lub leki tuberkulostatyczne	20 mg/d, przez 2 tygodnie przed porodem	<i>p.o.</i>
Inne wskazania: nowotwory, zaburzenia wchłaniania (mukowiscydoza, zapalenie wątroby), profilaktycznie w zapobieganiu powstawania kamieni nerkowych, ukąszenie węża.		

Specyficzne interakcje:

- **Antagoniści witaminy K:** duże ilości witaminy K przyjmowane z dietą lub w postaci suplementów mogą znosić działanie antykoagulantów (np. warfaryna). Leczenie antykoagulantami jest związane ze zmniejszeniem gęstości kości nadgarstka.
- **Leki przeciwdrgawkowe:** długotrwałe leczenie lekami przeciwdrgawkowymi może wpływać na metabolizm witaminy K i zwiększać zapotrzebowanie na tę witaminę.
- **Cefalosporyny, salicylany** (np. aspiryna): cefalosporyny i salicylany mogą zmniejszać „recykling” witaminy K przez hamowanie aktywności reduktazy epoksydowej.
- **Leki w ciąży:** użycie leków przeciwdrgawkowych, warfaryny, rifampicyny i izoniazidu podczas ciąży powoduje, że u noworodków występuje zwiększone ryzyko niedoboru witaminy K.
- **Inne leki:** cholestyramina, kolestipol, orlistat i olestra zmniejszają wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.
- **Witamina E:** Sugeruje się, że metabolit tokoferylchoinonu, który jest strukturalnie podobny do witaminy K, może hamować metabolizm witaminy K (specyficzny enzym – karboksylaza, zależny od witaminy K) i krzepnięcie (→ ścisły nadzór lekarski pacjentów poddawanych leczeniu antykoagulantami).