

Můžeme kyselina listová snížit výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s chronickým selháním ledvin?

Wrone EM, Hornberger JM, Zehnder JL, et al. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:420–426.

Zvýšené koncentrace homocysteinu v séru jsou pokládány v běžné populaci za rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. U pacientů s chronickým selháním ledvin není vztah mezi sérovými koncentracemi homocysteinu a výskytem kardiovaskulárních příhod jednoznačně prokázán.

V dvojité slepé studii bylo 510 chronicky dialyzovaných pacientů (468 hemodialyzovaných a 42 pacientů léčených CAPD) z 10 dialyzačních středisek v severní Kalifornii randomizováno k léčbě 1, 5 nebo 15 mg listové kyseliny se současným podáváním multivitaminové směsi (obsahující 12,5 mg pyridoxinu, 6 mg kobalaminu, 60 mg kyseliny askorbové, 1,5 mg tiaminu, 20 mg niacinamidu, 10 mg pantotenové kyseliny a 0,3 mg biotinu) jednou denně ve všech skupinách a sledováno 24 měsíců. Ze studie byli vyřazeni pacienti, kteří dostávali v průběhu hemodialýzy parentální výživu, pacienti před plánovanou příbuzenskou transplantací ledvin, pacienti užívající epileptika, hospitalizovaní pacienti a pacienti v terminální fázi onemocnění. Pacienti byli při randomizaci stratifikováni podle věku (18–54 let, 55–69 let, více než 70 let), pohlaví, diabetu (179 pacientů mělo diabetes 2. typu a 26 pacientů mělo diabetes 1. typu) a koncentrace homocysteinu (> 37 mmol/l, při normální hladině homocysteinu 2,8–13,5 mmol/l). Hodnocen byl také význam C677T genotypu metylentetrahydrofolát reduktázy (MTHFR). Dodržování doporučené medikace bylo kontrolováno sledováním hodnot kyseliny listové.

Hlavními sledovanými parametry byly mortalita, výskyt kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda dokončená i transienční, koronární intervence, endarterektomie karotidy, amputace končetin) a koncentrace homocysteinu. Během sledování zemřelo 189 pacientů a u 121 pacientů se vyskytla minimálně jedna kardiovaskulární příhoda. Studii nedokončilo 58 pacientů, protože byli transplantováni, 37 pacientů se odstěhovalo a u dvou pacientů došlo k obnově renální funkce. Složený parametr skládající se z mortality a výskytu kardiovaskulárních příhod se mezi pacienty léčenými různými dávkami kyseliny listové významně nelišil (43,7 % ve skupině léčené 1 mg kyseliny listové, 38,6 % ve skupině léčené 5 mg kyseliny listové a 47,1 % ve skupině léčené 15 mg kyseliny listové. Mezi jednotlivými skupinami nebyl rozdíl ani v samostatně hodnocené mortalitě a výskytu kardiovaskulárních příhod, ani ve výskytu trombóz cévního přístupu.

Vyšší koncentrace homocysteinu byly překvapivě spojeny s nižším výskytem mortality a kardiovaskulárních příhod (pro jednotlivé kvartily klesal výskyt z 54,5 %, přes 41,8 % a 41,2 % k 34,7 %). Tento trend byl statisticky významný jak pro mortalitu, tak pro výskyt kardiovaskulárních příhod. Pacienti s různými genotypy MTHFR se ani v mortalitě ani ve výskytu kardiovaskulárních příhod významně nelišili. Studie tedy neprokázala přímý vztah mezi mortalitou a výskytem kardiovaskulárních příhod a koncentrací homocysteinu v séru. Léčba kyselinou listovou neměla na mortalitu a výskyt kardiovaskulárních příhod žádný vliv.

Koncentrace homocysteinu v séru klesla po 2, 6 a 18 měsících ve všech třech větvích. U pacientů léčených 15 mg kyseliny listové byl ve srovnání s pacienty léčenými 5 mg a 1 mg kyseliny listové pokles koncentrace homocysteinu v séru výraznější (o 3,7 mmol/l vs. 4,3 mmol/l vs. 10,2 mmol/l) a tento rozdíl byl statisticky významný. Na konci 18. měsíce léčby však nebyl mezi jednotlivými skupinami rozdíl v procentuálním zastoupení pacientů s hodnotou homocysteinem v séru < 15 mmol/l (7,7 % vs. 6,9 % vs. 10 %).

Pro každý vzestup sérového homocysteinu o 1 mmol/l klesalo riziko mortality a kardiovaskulární morbidity o 1,4 %. Při hodnocení většího počtu rizikových faktorů mortality a kardiovaskulární morbidity (věk, pohlaví, koncentrace homocysteinu, genotyp MTHFR, léčba různou dávkou kyseliny listové, albumin, kouření, BMI, etnicita, krevní tlak, typ dialyzační léčby, koncentrace cholesterolu) zůstaly ale nezávislými prediktivními faktory jen věk, etnicita a koncentrace albuminu. Průměrná koncentrace albuminu v séru byla sice u pacientů s nižší koncentrací homocysteinu nižší, ale negativní vztah mezi hodnotou homocysteinu a mortalitou a kardiovaskulární morbiditou zůstal zachován i u pacientů s nízkou koncentrací albuminu.

KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Koncentrace homocysteinu v séru je u pacientů s chronickým selháním ledvin často zvýšena, ale údaje o vztahu mezi hodnotami homocysteinu a kardiovaskulární mortalitou a morbiditou jsou u pacientů s chronickým selháním ledvin rozporné. Zatímco dle některých menších studií (Bostom et al., 1997; Mallamaci et al., 2002) je zvýšená sérová koncentrace homocysteinu kardiovaskulárním rizikovým faktorem i u pacientů s chronickým selháním ledvin, v jiných studiích byl u pacientů s chronickým selháním ledvin pozorován inverzní vztah mezi sérovým homocysteinem a kardiovaskulární mortalitou a morbiditou (Suliman et al., 2000, Wrone et al., 2001, Kalantar-Zadeh et al., 2004). Koncentrace homocysteinu lze v běžné populaci i u dialyzovaných pacientů snížit podáváním kyseliny listové, dialyzovaní pacienti vyžadují pravděpodobně podávání vyšších dávek a normalizo-

vat hodnoty homocysteinu se daří jen u menšiny pacientů (Bostom et al., 1997).

V komentované studii nemělo zvýšení dávky kyseliny listové nad 1 mg/den vliv na mortalitu a kardiovaskulární mortalitu. Vzhledem k menšímu poklesu sérového homocysteinu u pacientů léčených vyšší dávkou folátu, než bylo možno očekávat na základě některých dřívějších studií, nelze zcela vyloučit možnost, že by ještě vyšší dávky kyseliny listové mohly mít příznivý efekt, je to však vzhledem k pozorovanému inverznímu vztahu mezi koncentrací homocysteinu a mortalitou a kardiovaskulární morbiditou spíše nepravděpodobné.

Pozorovaná negativní korelace mezi sérovou koncentrací homocysteinu a mortalitou a kardiovaskulární morbiditou je v rozporu s nálezy u běžné populace, ale v souladu s některými předchozími studiemi u pacientů s chronickým selháním ledvin (Suliman et al., 2000). Podobný „paradoxní“ vztah byl u pacientů s chronickým selháním ledvin pozorován také pro krevní tlak a sérovou koncentrací cholesterolu. Příčiny „paradoxního“ vztahu mezi sérovou koncentrací homocysteinu a kardiovaskulární prognózou nejsou jasné, ale podobně jako u sérového cholesterolu může být jedním z důvodů malnutrice (i v komentované studii měli pacienti s nižší sérovou koncentrací albuminu nižší hodnotu homocysteinu). Ve velké prospektivní studii u 367 dialyzovaných pacientů (Kalantar-Zadeh et al., 2004), ve které byl rovněž pozorován inverzní vztah mezi sérovou koncentrací homocysteinu a mortalitou, korelovala koncentrace homocysteinu s několika nutričními markery (sérovým albuminem, prealbuminem, kreatininem a ureou). Je obtížné vysvětlit, proč v některých jiných studiích u pacientů s chronickým selháním ledvin (studie CREED, Mallamaci et al., 2002) byl pozorován pozitivní vztah mezi sérovou koncentrací homocysteinu a výskytem fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. Ze studie CREED ale byli např. vyřazeni pacienti s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním, takže srovnání s komentovanou studií je obtížné.

Léčba kyselinou listovou snížila sice v některých studiích u běžné populace koncentraci homocysteinu v séru a například výskyt restenóz po koronárních angioplastikách (Schnyder et al., 2001), příznivý vliv kyseliny listové na endotelovou dysfunkci ale může být nezávislý na snížení koncentrace homocysteinu (Doshi et al., 2001). Eventuální příznivý vliv léčby kyselinou listovou (v dávce do 1 mg denně) nezávislý na vlivu na homocysteinem nebylo možno v této studii u pacientů s chronickým selháním ledvin jednoznačně vyloučit vzhledem k tomu, že ve studii nebyla placebová skupina. Rozdíly mezi vlivem kyseliny listové na kardiovaskulární morbiditu mezi běžnou populací a pacienty s chronickým selháním ledvin může pomoci vysvětlit právě probíhající studie léčby kyselinou listovou u pacientů s chronickou renální insuficiencí.

Literatura

Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Biol* 1997;17:2554–2558.

Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, et al. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1196–1202.

Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:442–453.

Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:609–614.

Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593–1600.

Suliman ME, Quresh AR, Barany P, et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1727–1735.

Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM, et al. An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1106–1113.

Jaká je optimální udržovací léčba u pacientů s lupusovou nefritidou?

Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.

Dlouhodobá léčba cyklofosfamidem sice zlepšuje šanci na udržení renální funkce, ale za cenu závažných nežádoucích účinků. Je proto velmi důležité hledat alternativní způsoby udržovací léčby.

V komentované studii randomizovali autoři v jednom centru 59 pacientů s lupusovou nefritidou (12 s histologickým typem III, 46 s typem IV a 1 s typem Vb), u nichž byla dosažena indukční léčbou kortikosteroidy a cyklofosfamidem (maximálně 7 pulsů intravenózního cyklofosfamidu v dávce 0,5–1 g/m², většina pacientů dostala 6 pulsů cyklofosfamidu v měsíčních intervalech, střední dávka cyklofosfamidu v pulsu byla 541 ± 40 mg/m²) remise onemocnění, k jedné ze tří větví udržovací léčby: pulsům cyklofosfamidu v čtvrtletních intervalech, perorální léčbě azathioprinem (1–3 mg/kg denně) nebo perorální léčbě mykofenolátem (500–3 000 mg denně) po dobu jednoho roku až tří let. Střední dávka mykofenolátu v prvních 12 měsících byla 1 500 mg denně a v dalším období byla postupně snižována. Ve všech třech větvích byli pacienti současně léčeni kortikosteroidy v maximální dávce 0,5 mg/kg/den. Průměrná dávka prednisonu v udržovací fázi byla v cyklofosfamidové skupině signifikantně vyšší než ve skupině mykofenolátové, resp. azathioprinové (0,21 mg/kg/den vs. 0,12 mg/kg/den, vs. 0,15 mg/kg/den). Před randomizací byli pacienti stratifikováni do dvou skupin (pacienti černošského původu a ostatní). Ze studie byli vyloučeni pacienti s clearance kreatininu nižší než 0,33 ml/s, závažnými