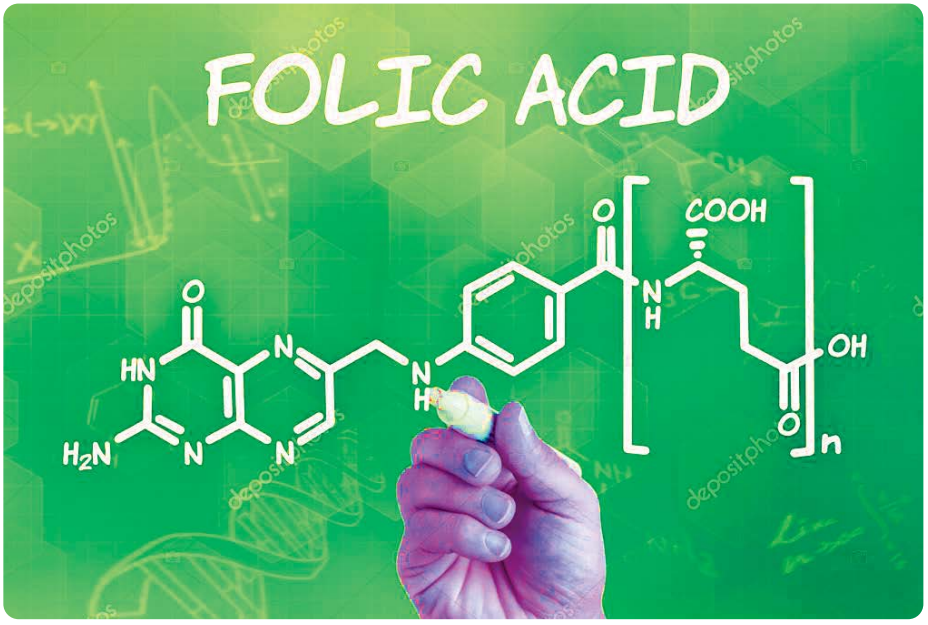
Využitie kyseliny listovej z pohľadu internistu

MUDr. Mária Komlósi, PhD., MSc.
III. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Kyselina listová je syntetická forma vitamínu B9, ktorá sa vďaka svojej chemickej stabilite využíva na suplementáciu deficitu folátov v organizme. Po resorbcii v duodene sa biotransformuje na svoj aktívny metabolit 5-metyltetrahydrofolát, ktorý je esenciálnym donorom metylovej skupiny pri tvorbe purínov, tymidylátu a spolu s vitamínom B12 je nevyhnutný pri remetylácii homocysteínu na metionín. Medzi aktuálne indikácie suplementácie kyselinou listovou patria stavy spojené s malabsorpciou, megaloblastová anémia z deficitu folátov, chronické hemolytické stavy, užívanie metotrexátu, chronická hemodialýza, či prevencia defektu neurálnej trubice u plodu v gravidite. V poslednej dobe sa venuje pozornosť aj možnému využitiu kyseliny listovej z hľadiska zníženia kardiovaskulárneho rizika, či prevencie kancerogenézy.

Kyselina listová je syntetická, chemicky stabilná zlúčenina, odolná voči oxidácii, na rozdiel od menej stabilných folátov, ktoré sa prirodzene vyskytujú v strave, avšak ich veľká časť je degradovaná pri úprave jedla. Foláty, známe aj ako vitamín B9, patria do skupiny vo vode rozpustných vitamínov komplexu B. Chemicky ide o zlúčeninu zloženú z heterocyklu pteridínu, kyseliny paraaminobenzoovej a kyseliny glutámovej. Po perorálnom príjme sa kyselina listová ako aj prirodzené foláty vstrebávajú prevažne v proximálnej časti duodena, kde už v bunkách črevnej mukózy dochádza k biotransformácii malej časti vstrebanej kyseliny listovej a prevažnej časti prirodzených folátov na hlavný účinný metabolit 5-metyltetrahydrofolát (5-MTHF). Portálnym obehom následne prechádza do pečene, kde dochádza k následnej postupnej biotransformácii na 5-MTHF za pomoci enzýmu NADPH-dependentnej dihydrofolát-reduktázy (DHFR)[1]. 5-MTHF sa potom uvoľňuje do cirkulácie, kde sa viaže na plazmatické bielkoviny a vychytáva sa vo všetkých tkanivách organizmu, zvýšené koncentrácie nachádzame aj v cerebrospinálnej tekutine. Aktívne metabolity kyseliny listovej (5-MTHF, 5,10-MTHF, 10-FTHF) následne ako kofaktory vstupujú do procesu biosyntézy purínov a tymidylátu nevyhnutných k syntéze DNA, a za spoluúčasti vitamínu B12 podporujú remetyláciu homocysteínu na metionín[2].



Jedným z najzávažnejších dôsledkov nedostatku folátov u žien v reproduktívnom veku je výskyt defektov neurálnej trubice u plodu. Vzhľadom na fakt, že neurálna trubica sa uzatvára už vo štvrtom gestačnom týždni, kedy si väčšina žien ešte nie je vedomá gravidity, mnohé krajiny zaviedli povinnú fortifikáciu cereálnych potravín a múky kyselinou listovou, aby sa predišlo klinicky nemému deficitu folátov v širokej populácii, a tým sa zredukoval výskyt porúch neurálnej trubice. Podľa IOM (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, USA) je tzv. bezpečný horný limit (safe upper limit – UL) denného príjmu 1 mg ekvivalentnej dávky folátov denne[2]. Medzi krajiny s povinnou fortifikáciou patrí napr. USA, Kanada či Austrália, zatiaľ čo krajiny EÚ medzi nich nepatria[2, 3]. Argumentom potravinových komisií jednotlivých európskych štátov proti plošnej fortifikácii je najmä nedostatočne preskúmaný efekt suplementácie folátmi na karcinogenézu a obavy zo zhoršenia neuropsychiatrických príznakov u pacientov s deficitom vitamínu B12.

Nadbytočný príjem kyseliny listovej môže maskovať a tým oneskoriť diagnózu deficitu

vitamínu B12, ktorý je zodpovedný za vznik megaloblastovej anémie, kognitívnych porúch a neuropatie. Zatiaľ čo anémia je reverzibilná, neuropatia môže byť trvalá. Štúdia na primátoch potvrdila, že u zvierat s deficitom B12, ktorým sa suplementovala kyselina listová, sa neurologické poškodenie rozvinulo skôr v porovnaní s tými, ktoré mali deficit B12, ale kyselinu listovú nedostávali[4]. Observačná štúdia na populácii amerických seniorov s fortifikáciou potravín folátmi, potvrdila vysokú prevalenciu anémie a kognitívneho deficitu u seniorov s nízkou sérovou hladinou vitamínu B12 a vysokou hladinou sérových folátov, naopak, u seniorov s normálnou hladinou vitamínu B12 pôsobila zvýšená hladina folátov protektívne proti rozvoju kognitívneho deficitu[5]. Tento efekt sa vysvetľuje tým, že vitamín B12 je kofaktorom remetylácie homocysteínu na metionín (5-MTHF je v tejto reakcii donorom metylovej skupiny) a pri jeho nedostatku vzniká následný deficit S-adenosyl metionínu – donoru metylovej skupiny v CNS[2, 5, 6]. Vzhľadom na tento fakt je izolovaná suplementácia kyseliny listovej u pacientov s pernicióznou anémiou bez súčasnej substitúcie vitamínom B12 kontraindikovaná[2, 3, 5].

Aktuálne indikácie užívania kyseliny listovej
Hlavnou indikáciou na substitúciu folátov sú predovšetkým stavy spojené s malabsorpciou a podvýživou (napr. syndróm krátkeho čreva, nešpecifické zápaly čreva, chronické hnačky, jednostranná diéta s reštrikciou zeleniny, vajec a mäsa). U týchto stavov môže potrebná denná dávka dosiahnuť až hodnotu 15 mg (striedavo 1 a 2 tbl. á 10 mg denne). Pri liečbe megaloblastovej anémie z deficitu folátov je denná substitučná dávka 5 mg (tzn. jedna 10 mg tableta obdeň) počas 4 mesiacov. Chronické hemolytické stavy (vrátane hereditárnej sférocytózy, autoimúnnej hemolytickej anémie, talasémie major, kosáčikovitej anémie) vyžadujú dennú dávku v rozmedzí 5 mg každých 1 až 7 dní (jedna 10 mg tbl. každý druhý deň až každý druhý týždeň) v závislosti od základného ochorenia.
Substitúcia kyselinou listovou u chronicky hemodialyzovaných pacientov je nevyhnutná (spolu s vitamínom B6 – pyridoxínom a vitamínom C) v dôsledku strát folátov pri hemodialýze. Odporúčaná dávka je 5 mg každých 1 až 7 dní (jedna 10 mg tbl. každý druhý deň až každý druhý týždeň) v závislosti od stravovacích návykov a účinnosti hemodialýzy.
V rámci prevencie porúch neurálnej trubice u tehotných žien sa na Slovensku odporúča užívať 5 mg kyseliny listovej denne (t. j. jedna 10 mg tableta obdeň) v perikoncepčnom období a do ukončeného 12. gestačného týždňa.
V prípade užívania metotrexátu (MTX) v liečbe reumatoidnej artritídy je indikovaná substitúcia folátmi (kys. listovou, resp. kys. folínovou) v prevencii rozvoja vedľajších účinkov (nauzey, brušného dyskomfortu, vzniku bolestivých slizničných lézií v ústnej dutine a zvýšenia pečeňových enzýmov). Podávanie folátov v tejto indikácii významne redukuje gastrointestinálne vedľajšie účinky, pečeňovú dysfunkciu a signifikantne zlepšuje celkovú compliance pacientov k užívaniu MTX[20].

Kancerogenéza

Obavy, že suplementácia kyselinou listovou vedie k zvýšenému výskytu onkologických ochorení majú skôr historický základ. Momentálne poznatky svedčia skôr pre dvojitý efekt kyseliny listovej na kancerogenézu. Foláty sú esenciálnymi kofaktormi pre de novo biosyntézu purínov a tymidylátu a hrajú významnú rolu v syntéze DNA, jej stabilite, integrite a reparačných procesoch. Pri nedostatku folátov dochádza k poruchám týchto procesov a predpokladanej zvýšenej náchylnosti na vznik kanceróz. Za okolností, kedy sú v organizme už prítomné prekanceózy, resp. aktívne tumory, prítomnosť kyseliny listovej naďalej stimuluje tvorbu DNA a tým progresiu rakoviny[2, 7, 8, 9]. Kim vo svojej štúdii o vzťahu kyseliny listovej a kolorektálneho karcinómu[8] uvádza, že za fyziologického stavu, kedy nie sú prítomné neoplastické lézie má suplementácia kyselinou listovou skôr preventívny účinok pred rozvojom kolorektálneho karcinómu, ale v prípade, ak neoplázia už prítomná je, protektívny vplyv má naopak deficit folátov, čo sa využíva aj terapeuticky pri podávaní antifolátov (napr. metotrexát, 5-fluórouracil)[2, 8]. V nedávnej meta-analýze na 50 000 jedincoch v USA, ktorí užívali 2 mg kyseliny listovej denne, sa nepotvrdila zvýšená incidencia rakoviny hrubého čreva, prostaty, prsníka pľúc ani iných špecifických orgánov, naopak, od začiatku potravinovej fortifikácie v USA má mortalita na rakovinu klesajúcu tendenciu[10]. Objavili sa však aj dáta, ktoré potvrdili pozitívnu koreláciu medzi hladinou folátov a výskytom rakoviny prostaty[11]. Ďalšie štúdie zamerané na incidenciu rakoviny pankreasu, prsníka, prostaty a kolorekta mali nevýpovedné výsledky[7].

Kardiovaskulárne choroby

Od roku 1969, kedy McCully popísal vzťah homocysteínu a aterosklerotického procesu[12], viaceré observačné štúdie potvrdili kauzálnu úlohu homocysteínu v rozvoji kardiovaskulárnych ochorení. Zvýšená hladina homocysteínu a súčasne znížená hladina folátov a vitamínu B12 v sére, signifikantne korelovala so stupňom koronárnej choroby srdca v štúdii s 292 pacientmi[13]. Úloha homocysteínu v patogenéze kardiovaskulárnych ochorení bola podporená aj výsledkami štúdií s pacientmi s mutáciami v géne kódujúcom metyléntetrahydrofolát reduktázu (MTHFR), u ktorých sa zistila o 25 % vyššia koncentrácia homocysteínu v sére, a súčasne o 26 % vyššie riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody a o 16 % vyššie riziko koronárnej choroby srdca[14, 15]. Keďže foláty sú esenciálnym kofaktorom remetylácie homocysteínu na metionín a pri ich deficite dochádza k hromadeniu homocysteínu, pozornosť sa upriamila na suplementáciu organizmu kyselinou listovou, ktorá by mohla významne redukovať koncentráciu sérového homocysteínu, a tým by viedla k spomaleniu progresie aterosklerózy a zníženiu incidencie kardiovaskulárnych ochorení. Štúdie realizované prevažne na vzorke populácie v USA, kde je od r. 1998 zavedená povinná fortifikácia cereálnych potravín kyselinou listovou, zaznamenali pokles koncentrácie homocysteínu o približne 7 % u dospelých v strednom veku a seniorov. Denná suplementácia kyselinou listovou v dávke 0,5 – 5 mg denne, viedla k redukcii plazmatickej hladiny homocysteínu o približne 25 %[16, 17]. Meta-analýza 30 štúdií na 82 334 participantoch[18], u ktorých sa suplementovala kyselina listová v dávke od 0,5 mg do 15 mg denne v priemere 3,2 roka, popísala znížené riziko mozgového infarktu o 10 % a znížené riziko kardiovaskulárnych ochorení o 4 %. Zo suplementácie viac profitovali účastníci bez preexistujúcich kardiovaskulárnych ochorení, s nižšou vstupnou hladinou folátov a s výraznejšou redukciou homocysteinémie. Táto meta-analýza súčasne nepotvrdila benefit suplementácie folátmi na riziko koronárnej choroby srdca[18]. Štúdia u pacientov s chronickým srdcovým

zlyhávaním a hyperhomocysteinémiou, ktorým sa okrem štandardnej terapie podávalo počas 4 týždňov 20 mg atorvastatínu a 5 mg kyseliny listovej, potvrdila signifikantné zlepšenie kardiálnej funkcie a potlačenie remodelácie komôr[19]. Nové poznatky naznačujú, že kyselina listová môže hrať významnú úlohu aj v prevencii hypoxiou indukovanej pľúcnej hypertenzie[20].

Literatúra

1. *Patanwala I, King MJ, Barrett DA, et al. Folic acid handling by the human gut: implications for food fortification and supplementation. Am J Clin Nutr 2014; 100:593-9.*
2. *Field MS, Stover PJ. Safety of folic acid. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1414 (2018): 59-71.*
3. *Van Gool, J. D., Hirche, H., Lax, H., De Schaepdrijver, L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. Reproductive Toxicology 80 (2018): 73-84.*
4. *Agamanolis DP, Chester EM, Victor M. Neuropathology of experimental vitamin B12 deficiency in monkeys. Neurology 1976; 26: 905–914.*
5. *Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. Am J Clin Nutr. 2007 January; 85(1): 193-200.*
6. *Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Review). Cochrane Database Syst Rev. 20132013(5):CD000951 Liew S-CH. Folic acid and diseases – supplement it or not? Rev Assoc Med Bras 2016; 62(1): 90-100.*
7. *Kim YI. Folic acid fortification and supplementation--good for some but not so good for others. Nutr Rev. 2007;65(11):504-511.*
8. *Taylor CM, Atkinson C, Penfold C, et al. Folic acid in pregnancy and mortality from cancer and cardiovascular disease: further follow-up of the Aberdeen folic acid supplementation trial. J Epidemiol Community Health 2015;69:789-794.*
9. *Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. 2013. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. Lancet 381: 1029–1036.*
10. *Scientific Advisory Committee on Nutrition. 2017. Draft– update on folic acid. GOV.UK.*
11. *McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol. 1969;56:111–128.*
12. *Ma Y, Peng D, Liu C, et al. Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B12 are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases. BMC Cardiovascular Disorders (2017) 17:37.*
13. *Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from Mendelian randomisation. Lancet. 2005;365:224–232.*
14. *Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C–>T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. JAMA. 2002;288:2023–2031.*
15. *Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med. 1999;340:1449–1454.*
16. *Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta- analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. BMJ. 1998;316: 894–898.*
17. *Li Y, Huang T, Zheng Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2016;5(8):e003768.*
18. *Peng Y, Ou BQ, Li HH, et al. Synergistic Effect of Atorvastatin and Folic Acid on Cardiac Function and Ventricular Remodeling in Chronic Heart Failure Patients with Hyperhomocysteinemia. Med Sci Monit. 2018;24:3744-3751.*
19. *Chalupsky K, Kračun D, Kanchev I, et al. Folic Acid Promotes Recycling of Tetrahydrobiopterin and Protects Against Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension by Recoupling Endothelial Nitric Oxide Synthase. Antioxid Refox Signal. 2015;23(14):1076-1091.*

MEDICUS news
ODBORNÝ ČASOPIS PRE LEKÁROV

Aktuálne indikácie užívania kyseliny listovej v praxi gynekológa

MUDr. Mikuláš Redecha
II. gynekologicko-pôrodnícka klinika LFUK a UNB, Bratislava

Folát (vitamín B_9) a jeho syntetická forma, kyselina listová, je esenciálnou zložkou potravy. Je potrebná pri replikácii DNA a ako substrát pri veľkom spektre enzymatických reakcií, ako napr. syntéza aminokyselín a vitamínov. Potreba folátu sa výrazne zvyšuje počas tehotnosti, čo je spôsobené najmä jeho zvýšenou spotrebou vyvíjajúcim sa plodom.

Je dlhodobo známy a viacerými autormi potvrdený fakt, že predkoncepčné užívanie kyseliny listovej a jej užívanie do 12. týždňa tehotnosti, znižuje riziko vzniku rázštepu nervovej trubice (*Neural Tube Defect* – NTD) u plodu. Toto riziko sa pri perikoncepčom užívaní kyseliny listovej znižuje o 70 %. Kontinuálne užívanie kyseliny listovej aj po I. trimestri tehotnosti a jej vplyv na dlhodobý neurologický vývoj dieťaťa, však už nie je taký zrejmý. Viaceré práce naznačujú, že by mohol byť tento vplyv pozitívny, s lepšími výsledkami niektorých kognitívnych funkcií detí, ktorých matky užívali kyselinu listovú počas celej tehotnosti.

Užívanie kyseliny listovej, ako prevencia vzniku gynekologických malignít, sa vo viacerých prácach nepotvrdila a jej vplyv na prevenciu vzniku rakoviny nie je známy. Riziko vzniku rakoviny rôznych typov pri nadmernom užívaní kyseliny listovej, nie je taktiež presne známe.

Metabolizmus a účinky folátu

Folát je v posledných dvoch desaťročiach veľmi sledovaná a skúmaná látka z viacerých dôvodov. Metabolizmus folátov hrá významnú úlohu počas tehotnosti pre vývoj plodu. Pôsobí ako kofaktor pri metabolizme tzv. jednouhlíkových metabolických dráh, v ktorých predstavuje zdroj uhlíka. Folát je tak nevyhnutný pri biosyntéze nukleotidov, metabolizme aminokyselín a podieľa sa na viacerých metylačných reakciách[1]. Folát (vitamín B_9) alebo jeho sysntetická forma, kyselina listová, je považovaný za kľúčovú ingredienciu pri formovaní a vývoji fetálneho mozgu[2]. Táto úloha spočíva najmä v delení a raste neurónov a syntéze neurotransmiterov[3]. Odborné spoločnosti v mnohých krajinách majú preto vo svojich odporúčaniach predkoncepčné užívanie kyseliny listovej a jej pokračovanie aj v prvom trimestri tehotnosti v dávke 400 – 600 µg/deň. Syntetická forma folátu, kyselina listová, je takmer dvojnásobne viac biodostupná a je výrazne stabilnejšia, ako v potravinách prirodzene sa vyskytujúci vitamín B_9. Užívanie kyseliny listovej, tak prirodzene vedie k vyšším hladinám jej nemetabolizovaných foriem v krvi, a tie tu pretrvávajú dlhšie ako pri jej prirodzene sa vyskytujúcej forme[4]. Vo všeobecnosti sa považuje za prospešné, a viaceré práce to naznačujú, aj dlhodobejšie užívanie kysliny listovej po prvom trimestri. Dubo a kol. však nenašli koreláciu medzi jej užívaním a dlhodobým somatickým a mentálnym vývojom detí[5]. Naviac, Valera-Gran a kol. vo svojej práci upozornili aj na možný negatívny vplyv užívania vysokých dávok kyseliny listovej. V kohorte 2 213 detí vo veku 1 roka, ktoré sa narodili matkám užívajúcim 5 000 a viac µg kyseliny listovej na deň, mali tieto spomalený psychomotorický vývoj v porovnaní s deťmi, ktoré sa narodili matkám užívajúcim 400 – 600 µg/deň[6]. Vplyvy vysokých dávok kyseliny listovej užívanej počas tehotnosti na výsledky detí však nie sú úplne zrejmé, a je potrebný ďalší výskum v tejto oblasti. V nedávnej štúdii Ars a kol. upozornili na opačný fenomén pri nedostatku kyseliny listovej. V longitudinálnej štúdii s 256 deťmi, ktoré sa narodili matkám s deficitom folátu na začiatku druhého trimestra tehotnosti, autori deťom diagnostikovali znížený objem mozgového tkaniva vo veku 6 – 8 rokov meraným na MRI[7]. K zaujímavým záverom dospeli McNulty a kol. vo svojej prospektívnej, randomizovanej, kontrolovanej štúdii. Deti matiek, ktoré užívali počas celej tehotnosti kyselinu listovú, teda aj po I. trimestri, dosiahli vyššie hodnotenie v testoch niektorých kognitívnych funkcií vo veku 7 rokov v porovnaní s deťmi matiek v kontrolnej skupine. Hladina folátu v krvi matky v 36. gestačnom týždni pritom bola signifikantným prediktívnym faktorom úrovne verbálneho IQ u detí vo veku 7 rokov[8]. Kyselina listová, okrem už dobre známeho vplyvu na prevenciu vzniku rázštepu nervovej trubice (NTD) vo včasnej tehotnosti, hrá významnú úlohu počas celej gravidity s potenciálnym dosahom aj na včasný postnatálny aj neskorší život dieťaťa. Folát je po prvom trimestri jednou z kľúčových látok pri vývoji viacerých oblastí mozgu, ako je hypokampus, corpus striatum, sluchové a vizuálne centrá mozgovej kôry[9]. Hladiny folátu v tkanive mozgu plodu sú vyššie ako v mozgu dospelého človeka. Biologické mechanizmy, ktorými folát vplýva aj na postnatálny vývoj dieťaťa, však nie sú presne známe. Ide pravdepodobne o jeho úlohu v už spomínanom jednouhlíkovom metabolizme, obzvlášť folátom podmienené zmeny v metylácii. To následne vedie k rôznej expresii bielkovín spojených s tvorbou neurotransmiterov, metylácii alebo tvorbe synaptických spojení v centrálnom nervovom systéme[10].

Vplyv užívania kyseliny listovej na rakovinové ochorenia nie je úplne jasný. V poslednom období sa objavili správy o zvýšenom riziku vzniku rakoviny prostaty alebo rakoviny hrubého čreva.

Pri iných typoch rakoviny sa však tento vplyv nepotvrdil alebo nebol úplne zrejmý[11]. Wan Ismail a kol. len nedávno zosumarizovali údaje z literatúry o vplyve užívania kyseliny listovej tehotnými ženami na prevenciu vzniku rakoviny u ich detí. Suplementácia kyselinou listovou u matiek mala podľa autorov ochranný efekt na vznik akútnej lymfoblastickej leukémie u ich detí (OR 0,75), ale tento vplyv sa nepotvrdil pri akútnej myeloidnej leukémii ani pri nádoroch mozgu v detskom veku[12]. Nórsky autori vo svojej meta-analýze však nezistili žiadny vplyv, či už zvýšenie alebo zníženie rizika vzniku rakoviny hrubého čreva, prostaty, pľúc, prsníka alebo iných oblastí pri viac ako päťročnom užívaní kyseliny listovej[13]. Literárne zdroje sa pri vplyve kyseliny listovej na vznik alebo prevenciu rakovinových ochorení rozchádzajú. Zhodujú sa ale v tom, že nie je vhodné nadmerné užívanie kyseliny listovej, teda v dávke nad 5 000 µg/deň. Zhodujú sa aj v tom, že v tejto problematike budú potrebné ďalšie rozsiahle prospektívne štúdie.

Odporúčania pre užívanie kyseliny listovej podľa Kanadskej gynekologicko-pôrodníckej spoločnosti (JOGC)[15]	
Riziková skupina	Odporúčanie k užívaniu kyseliny listovej
Nízko riziková skupina – Bez anamnézy ochorení spojených s deficitom kyseliny listovej	0,4 mg/deň 2 – 3 mesiace predkoncepčne, počas celej tehotnosti až do 4 – 6 týždňov po pôrode alebo počas doby kojenia
Stredne riziková skupina – Anamnéza niektorého ochorenia spojeného s deficitom kyseliny listovej inej ako rázštep nervovej trubice	1 mg/deň 3 mesiace predkoncepčne až po 12. týždeň tehotnosti. Po 12. týždni tehotnosti až do 4 – 6 týždňov po pôrode alebo počas doby kojenia 0,4 – 1 mg/deň
Vysoko riziková skupina – Osobná anamnéza NTD u jedného z partnerov	4 mg/deň 3 mesiace predkoncepčne až po 12. týždeň tehotnosti. Po 12. týždni tehotnosti až do 4 – 6 týždňov po pôrode alebo počas doby kojenia 0,4 – 1 mg/deň

Indikácie využitia v klinickej praxi

Kyselina listová, ako vitamín skupiny B, je dnes na základe jasných údajov považovaná za jeden zo základných článkov perikoncepčnej starostlivosti o ženy. Nedostatok kyseliny listovej môže spôsobiť vznik rázštepu nervovej trubice a u matky megaloblastickú anémiu. Vo viac ako 80 krajinách vo svete preto existujú programy na fortifikáciu vybraných druhov potravín kyselinou listovou. Ako odporúčaná denná dávka kyseliny listovej sa udáva 400 – 600 µg/deň u nerizikovej populácie žien. Užívanie kyseliny listovej už predkoncepčne odporúča Americká spoločnosť pre reprodukčnú medicínu aj Americká gynekologicko-pôrodnícka spoločnosť[14]. Kanadská gynekologicko-pôrodnícka spoločnosť (*Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada*) odporúča užívanie kyseliny listovej v nerizikovej populácii počas celej tehotnosti až do 6 týždňov po pôrode v dávke 400 µg na deň[15]. Ostatné odporúčania sú uvedené v tabuľke.'

Vzhľadom na nejasný vplyv vysokých dávok kyseliny listovej, by jej denná hodnota nemala prekročiť v populácii bezpečnú hranicu 5 000 µg[16]. Pri rizikovej populácii je odporúčaná dávka zvýšená na 4 000 – 5 000 µg/deň. Pre jasné odporúčanie k užívaniu kyseliny listovej aj po I. trimestri tehotnosti v odporúčaných dávkach, zatiaľ nemáme dostatočné údaje, aj keď niektoré štúdie naznačujú benefit tohto postupu[8]. Fekete a kol. dokonca naznačili, že užívanie kyseliny listovej počas celej tehotnosti zvyšuje primeranú hmotnosť novorodencov, a to o 2 % pri každom zdvojnásobení dávky kyseliny listovej[17]. Vplyv na hmotnosť placenty alebo dĺžku trvania tehotnosti sa nepreukázal[17].

Záver

Užívanie kyseliny listovej perikoncepčne a v I. trimestri tehotnosti chráni plod pred vznikom rázštepu nervovej trubice. Jej užívanie v perikoncepčom období a v I. trimestri v dávkach 400 – 600 µg/deň je jednoznačne prospešné tak pre vývoj plodu ako aj pre matku. Údaje z viacerých štúdií naznačujú, že jej užívanie aj počas ďalších fáz tehotnosti chráni plod pred vznikom niektorých porúch autistického spektra a zlepšuje výsledky niektorých kognitívnych funkcií dieťaťa v ďalšom období. Výsledky štúdií sledujúce užívanie kyseliny listovej počas tehotnosti a jej vplyv na následný vývoj dieťaťa, však majú rôzne limity a na potvrdenie predpokladaného pozitívneho vplyvu užívania kyseliny listovej počas tehotnosti budú potrebné ešte ďalšie rozsiahlejšie randomizované, kontrolované štúdie. Nejasný je aj vplyv na prevenciu a vznik rôznych druhov rakoviny. Literárne zdroje sa v záveroch líšia. Nadmerné, dlhodobé užívanie kyseliny listovej v dávkach nad 5 000 µg na deň sa ukazuje ako škodlivé, aj keď aj tieto závery budú musieť byť ešte overené v ďalších štúdiách.

Literatúra

1. *Bailey LB, Stover PJ, McNutly H, et al. Biomarkers of nutrition for development-folate review. J Nutr. 2015;147:16365-805.*
2. *Nyaradi A, Li J, Hickling S, et al. The role of nutrition in children´sneurocognitive development, from pregnancy trugh childhood. Front Hum Neurosci. 2013;7:97.*
3. *Georgieff MK. Nutrition and the deecloping brain: nutrient priorties and measurement. Am J Clin Nutr. 2007;85:S614-20.*
4. *Tosh DN, Fu Q, Callaway CW, et al. Epigenetics of programmed obesity: alteration in IUGR rat hepatic IGF1 mRNA expression and histone structure in rapid vs delayed postnatal catch-up growth. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010;299:G1023-9.*
5. *Dobó M, Czeizel AE. Long-term somatic and mental development of children after periconceptional multivitamin supplementation. Eur J Pediatr. 1998;157:719-23.*
6. *Valera-Gran D, Garcia De La Hera M, Navarrete-Muñoz EM, et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. JAMA Pediatr. 2014;168:e142611.*
7. *Ars CL, Nijs I´M, Marroun HE et al. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. Br J Nutr. 2019;122:S1-9.*
8. *McNulty H, Rollins M, Cassidy T, et al. Effect of continued folic supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cogninitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). BMC medicine. 2019;17:196*
9. *Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media: early brain development. Am Psychol. 2001;323:310-4.*
10. *Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. J Nutr Biochem. 2012;23:853-20.*
11. *Tio M, Andrici J, Cox MR, et al. Folate intake and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2014;17:213-9.*
12. *12. Wan Ismail WR, Abdul Rahman R, Rahman NAA, et al. The protectove effect of maternal folic acid supplementation on childhood cancer: a systematic review and meta--analysis of case-control studies. J Prev Med Public Health. 2019;52:205-13.*
13. *Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomized trials: meta-analyses of data on 50000 individuals. Lancet. 2013;381:1029-36.*
14. *American Society for Reproductive Medicine; American College of Obstetricians and Gynecologists´ Committee on Gynecologic Practice. Pregnancy counseling: Committee Opinion No. 762. Fertil Steril. 2019;111:32-42.*
15. *SOGS Clinical Practice Guidlines No 324. http://sogc.org/wp-content/uploads/2015/06gui324C PG1505E.pdg*
16. *Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns and future directions. Nutrients. 2011;3:370-84.*
17. *Fekete K, Berti C, Trovato M, et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth wight, placental weight and lenght of gestation. Nutr J. 2012;11:75.*

Acidum folicum Léčiva

kyselina listová

Jedným slovom **osobitá ...**

Dostupné balenia:

30 obalených tabliet

45 obalených tabliet

10 mg

Rx

Skrátená informácia o lieku. Názov lieku: Acidum folicum Léčiva 10 mg obalené tablety. **Farmakoterapeutická skupina:** vitamín, antianemikum. **ATC kód:** B03BB01. **Zloženie:** Acidum folicum (kyselina listová) 10 mg v 1 obalenej tablete. **Terapeutické indikácie:** Prevencia a liečba nedostatku kyseliny listovej (hlavným príznakom je megaloblastická anémia). K nej dochádza: Pri nedostatočnom prívode kyseliny listovej v strave, teda pri celkovej podvýžive, pri jednostranných extrémnych diétach s reštrikciou zeleniny, vajec a mäsa, pri nutričných nedostatkoch v detskom a stareckom veku. Pri poruchách vstrebávania pri ochoreniach čriev (m. Crohn, m. Whipple, pri celiakii a sprue, pri stavoch po rozsiahlej resekcii tenkého čreva, po gastrektómii, chronickej hnačke a pod.), pri hepatobiliárnych poruchách s obmedzeným entereohepatálnym obehom, pri cirhóze a chronickom alkoholizme. Pri dlhotrvajúcej dialyzačnej liečbe, pri zvýšenej potrebe počas gravidity, najmä u žien, ktoré majú zvýšené nároky na folát (viacnásobné tehotenstvo, hemolytické poruchy, poruchy metabolizmu kyseliny listovej) a u žien so zvýšeným rizikom porúch neurálnej trubice (PNT) (anamnéza alebo rodinná anamnéza PNT). Pri chronických hemolytických stavoch ako je dedičná sferocytóza, autoimúnna hemolytická anémia, thalassaemia maior a kosáčiková anémia. Pri podávaní liekov zasahujúcich do metabolizmu folátov (k deficitu kyseliny listovej môže dôjsť po aplikácii antikonvulzív, napr. po podaní kyseliny listovej z dôvodov korekcie tohto stavu môže dôjsť k zníženiu sérovej hladiny fenytoínu a zvýšeniu frekvencie epileptických záchvatov, ďalej pri dlhšie trvajúcej medikácii analgetík, estrogénov, izoniazidu, erytropoetínu a antagonistov kyseliny listovej). **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávkovanie je individuálne. Megaloblastická anémia z deficitu folátov – dospelí a deti od 6 do 7 rokov: 10 mg každý druhý deň počas 4 mesiacov; u malabsorpčných stavov - každý druhý deň striedavo 10 a 20 mg. Profylaktický u chronických dialyzovaných pacientov – dospelí: 10 mg každý druhý deň až každý druhý týždeň, dospievajúci 12 až 17 rokov: 10mg každý druhý alebo každý deň, deti 6 až 11 rokov: 10mg v intervale tak, aby bola priemerná denná dávka 250µg/kg/deň. Profylaktický pri chronických hemolytických stavoch – dospelí: 10 mg každý druhý deň až každý druhý týždeň. Prevencia PNT (ženy vo fertilnom veku vo vysoko rizikovej skupine, ktoré chcú otehotnieť alebo u ktorých existuje možnosť otehotnenia) - 10 mg každý druhý deň pred počatím a do 12. týždňa tehotenstva. Prevencia PNT (ženy vo fertilnom veku s kosáčikovitou anémiou) – 10mg každý druhý deň pred počatím a počas tehotenstva. Tablety sa prehltnú celé, nerozhryzené a zapijú sa tekutinou. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na kyselinu listovú alebo ktorúkoľvek z pomocných látok, pernicióznа anémia neliečená súčasne vitamínom B12. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pri zistení megaloblastickej anémie je nutné upresniť diagnózu jej etiológie. Podanie kyseliny listovej pri pernicióznej anémii môže urýchliť vznik neuroanemického syndrómu, preto je potrebné podať súčasne kyselinu listovú aj vitamín B12. Kyselina listová nekoriguje deficit folátov vyvolaný inhibítormi dihydrofolátreduktázy (metotrexát, trimetoprim, pyrimetamín, triamterén) - tu je indikovaný leukovorín (calcii folinas). Osobitná pozornosť je potrebná pri suspektných folátdependentných tumoroch. Počas liečby nie je vhodné piť alkoholické nápoje. Liek obsahuje monohydrát laktózy, sacharózu a sodík. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, intolerancie fruktózy, celkovým deficitom laktázy, glukózo-galaktózovou malabsorpciou alebo deficitom sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. **Liekové a iné interakcie:** Súčasné podanie kyseliny listovej a antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, barbituráty) vedie urýchlením metabolizmu obidvoch liekov k zníženiu ich hladiny v krvi. Dlhodobé podávanie analgetík, kontraceptív s obsahom estrogénov, sulfónamidov, vrátane sulfasalazínu, antimalarík, antituberkulotík vedie ku karencii folátov a k nutnosti ich suplementácie. Antacidá s obsahom hliníka a horčíka znižujú vstrebávanie kyseliny listovej, preto sa antacidá užívajú aspoň 2 hodiny po jej podaní. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Ak sa užíva kyselina listová počas gravidity alebo dojčenia, odporúča sa, aby na liečbu dohliadal lekár. Priaznivý efekt podávania kyseliny listovej v gravidite vo vyšších dávkach opísal rad prác, u gravidných žien však nie sú k dispozícii kontrolované štúdie. Pri normálnej strave a normálnej gravidite sa suplementácia nepovažuje za nevyhnutnú. Kyselina listová sa aktívne secernuje do materského mlieka a to aj na úkor matky. Počas liečby nie je nutné za predpokladu odporúčaného dávkovania prerušiť dojčenie. Štúdie na zvieratách nenaznačujú negatívny účinok na fertilitu mužov a žien. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Nemá žiadny vplyv na tieto činnosti. **Nežiaduce účinky:** Vyskytujú sa zriedkavo alebo veľmi zriedkavo. **Veľkosť balenia:** 30, 45 obalených tabliet. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Praha, Česká republika. **Registračné číslo:** 12/0099/69-C/S. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku sa oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Dátum revízie textu SmPC:** Júl 2020.

Kód materiálu: 8238/2020/08. **Dátum prípravy:** august 2020. **Určené pre odbornú verejnosť**

Zentiva, a.s., Aupark Tower, Einsteinova 24, 85101 Bratislava, Slovenská republika, Tel.: +421(2) 3918 3010, e-mail: recepcia.slovakia@zentiva.com, www.zentiva.sk

***Kyselina listová** s obsahom 10 mg v jednej obalenej tablete*

ZENTIVA