

Kyselina alfa-lipoová a její místo v léčbě neuropatické bolesti

MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.

CLB KARIM VFN a 1. LF UK Praha

Kyselina alfa-lipoová je přírodním antioxidantem a kofaktorem mitochondriálních enzymů oxidativního metabolismu. Na podkladě klinických studií je považována za podpůrnou léčbu bolesti u diabetické neuropatie, v ostatních indikacích je třeba dalšího zkoumání.

Klíčová slova: kyselina alfa-lipoová, diabetická neuropatie.

Alpha-lipoic acid and neuropathic pain

Alpha-lipoic acid, a potent antioxidant, has been associated with support treatment for symptomatic diabetic neuropathy in several clinical trials. In the other indications is a subject for further research.

Key words: alpha-lipoic acid, diabetic neuropathy.

Úvod

Farmakoterapie neuropatické bolesti se řídí jasnými doporučeními neurologických a algeziologických společností EFNS (European Federation of Neurological Societies), NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group), CPS (Canadian Pain Society), NICE (National Institute for Health and Care Excellence) u nás SSLB (Společnost pro studium a léčbu bolesti) (1, 2, 3). Mezi léky první volby patří antiepileptika (gabapentin, pregabalin), tricyklická antidepresiva, duloxetin, venlafaxin a lokálně lidokain, druhou volbou jsou tramadol, silné opioidy, kapsaicinová náplast a kanabis. Léky třetí linie, kam patří jiná antikonvulziva, NMDA (N-metyl-D-aspartát) agonisté, botulotoxin, se používají v případě nedostatečně účinné předchozí léčby a terapie má většinou charakter „off-label“. Léčba kyselinou alfa-lipoovou (thioctovou) (ALA) není součástí těchto doporučení, ale v posledních letech bylo publikováno několik studií a metaanalýz, které se zabývaly jejím pozitivním účinkem na průběh periferní i autonomní diabetické neuropatie. Tato indikace je zmiňována i jako jediná

v českém SPC (Souhrn údajů o přípravku) pro Thioctacid – kyselina thioctová (SPC Thioctacid 600 mg inj sol.; SPC Thioctacid 600 mg tbl film) a v Klinickém standardu pro farmakoterapii neuropatické bolesti ČNS (Česká neurologická společnost) a SSLB (Společnost pro studium a léčbu bolesti), zde zejména u intravenózního podání (4). Podání kyseliny alfa-lipoové je také součástí algoritmu symptomatické léčby senzomotorické neuropatie v Doporučeném postupu diagnostiky a léčby diabetické neuropatie ČDS (Česká diabetologická společnost) (5). Stejnou indikaci ALA zmiňuje i zahraniční doporučení GDA (German Diabetes Association) (6).

Diabetická polyneuropatie a kyselina alfa-lipoová

Patofyziologie vzniku diabetické neuropatie je multifaktoriální a složitá. Lze popsat jako dysfunkci nervových vláken způsobenou nedostatečným krevním zásobením na podkladě hyperglykemie a zvýšeného oxidativního stresu aktivací kyslíkových radikálů (ROS – Reactive Oxygen Species) a sníženého

vlivu přirozených antioxidačních mechanismů (glutathion). Volné kyslíkové radikály svým účinkem redukuje účinek oxidu dusnatého (vazodilatorní účinek), a tím zhoršují dodávku kyslíku nervovým vláknům. Oxidativní stres vede k poruše funkce Na^+/K^+ ATPázy a následné změně membránového potenciálu buněk, otoku myelinu, axogliální dysjunkci a axonální degeneraci. Hyperglykemie aktivuje i celou řadu dalších patofyziologických mechanismů. Cestou neenzymatické glykace proteinů aktivací transkripčního faktoru NFκB (Necrosis Factor kappa B) dochází k uvolnění cytokinů a adhezivních molekul, které stimulují zánětlivé proliferativní pochody ve stěně arteriol a kapilár. Výsledkem těchto složitých mechanismů je mikroangiopatie s hypoxií v oblasti endoneuria nervových vláken vedoucí k apoptóze, axonální degeneraci a odumření (7, 8, 9, 10).

Kyselina alfa-lipoová je přírodním antioxidantem a kofaktorem mitochondriálních enzymů oxidativního metabolismu. Samotná kyselina i její dehydrogenovaná forma má mnoho biologických funkcí v nitrobuněčných

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D., pavlina.noskova@vfn.cz

CLB KARIM VFN a 1. LF UK Praha, U Nemocnice 2, 128 08 Praha

Převzato z: Neurol. praxi 2020; 21(1): 50–52

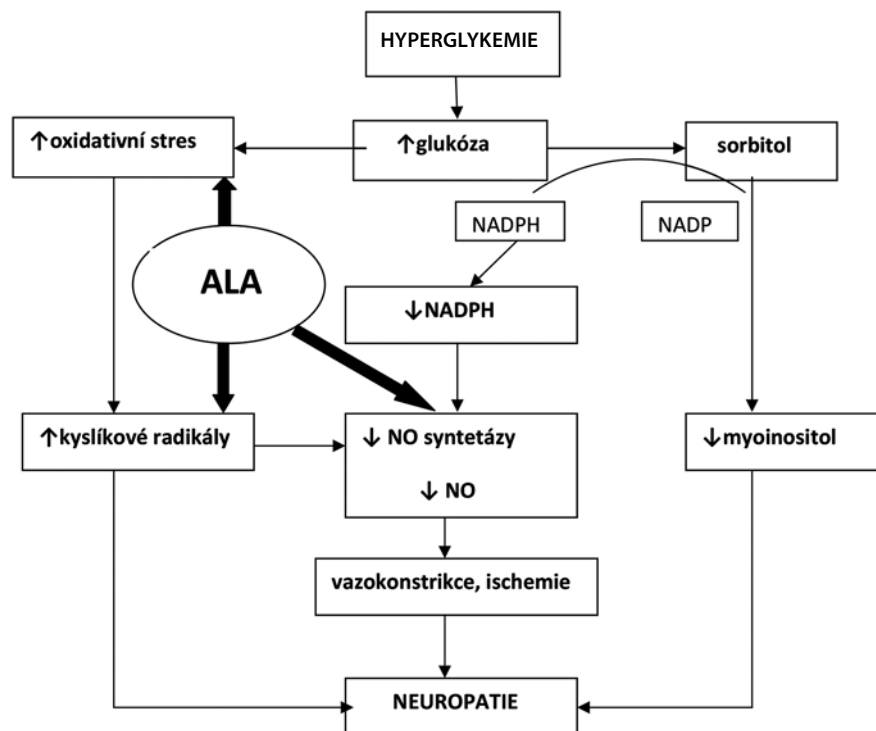
Článek přijat redakcí: 30. 1. 2019

Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2019

Tab. 1. Klinické studie s kyselinou alfa-lipoovou u diabetické polyneuropatie (7)

Název studie	Typ studie	Dávka ALA mg/den	Hodnocení	Počet subjektů	Doba trvání	Výsledek
ALADIN I (16)	R, DB, PC	1 200 nebo 600 nebo 100 p.o.	TSS HbA1c	328	3 týdny	TSS + HbA1c 0
ALADIN II (17)	P, R, DB, C	1 200 nebo 600 p.o.	senzorika motorika	299	2 roky	EFT + HbA1c 0
ALADIN III (18)	P, R, DB, C	600 i.v., dále 1 800 p.o. nebo placebo p.o.	TSS NIS	516	3 týdny i.v. 24 týden p.o.	TSS 0
SYDNEY I (19)	R, DB, PC monocentr	600 i.v.	TSS	120	3 týdny	TSS +
SYDNEY II (20)	R, DB, PC multicentr	600–1 800 p.o.	TSS	181	5 týdnů	TSS +
NATHAN I (21)	R, DB, PC multicentr	600 p.o.	TSS NIS-LL	460	4 roky	TSS 0 NIS-LL +
Ziegler D (22)	metaanalýza	600 i.v.	TSS NIS-LL	1 258	3 týdny	TSS + NIS-LL +
Minjhout GS (11)	metaanalýza	600–1 800 p.o. 100–1 200 i.v.	TSS	653	3–5 týdnů	TSS + o 30% jen u i.v.

ALA – kyselina alfa-lipoová; R – randomizovaná; DB – dvojitě zaslepená; PC – paralelně kontrolovaná; P – prospektivní; C – kontrolovaná; p.o. – perorálně; i.v. – intravenózně; TSS – Total Symptom Score; NIS – Neuropathy Impairment Score; LL – Lower Limbs; HbA1c – glykovaný hemoglobin; EFT – elektrofyziologické testy; 0 ... bez efektu, + ... zlepšení

Obř. 1. Diabetická neuropatie a místo působení kyseliny alfa-lipoové (7, 8, 10)


NO – oxid dusnatý; ALA – kyselina alfa-lipoová; NADP/NADPH – nikotinamidadeninukleotidfosfát a jeho reduková forma

systémech. Působí jako zametač kyslíkových radikálů, chelátor těžkých kovů, podílí se na regeneraci ostatních antioxidantů (vitamin C, E a glutathion), ovlivňuje metabolismus inzulínu a oxidu dusnatého a zasahuje do mechanismu apoptózy buněk (7). Hlavní terapeutický efekt kyseliny alfa-lipoové v léčbě diabetické neuropatie je na základě jejích účinků antioxidační a protizánětlivý (obrázek 1).

Klinické studie s kyselinou alfa-lipoovou u diabetické neuropatie

V minulosti byla provedena celá řada klinických studií (tabulka 1) s užíváním kyseliny alfa-lipoové u diabetické neuropatie. Z jejich

závěrů však nelze posoudit efekt na léčbu neuropatické bolesti. Důvodem je nejednotnost designu studií, nedostatečný počet pacientů, nedostatečná doba sledování a rozdílné protokoly z hlediska cesty podání zkoumané látky. Samotná bolest nebyla jednoznačným sledovacím kritériem, i když z metaanalýzy (11, 12) se zdá, že jsou podporující klinické důkazy pro snížení neuropatické bolesti pouze po třítydenní intravenózní aplikaci 600 mg denní dávky kyseliny alfa-lipoové.

V současné době je kyselina alfa-lipoová považována za podpůrnou medikaci v léčbě senzorikomotorické diabetické neuropatie. Doporučuje se počáteční infuzní forma

600 mg denně po dobu 2–4 týdnů, následovaná perorální formou 600 mg denně po dobu několika týdnů (4, 23, 24). Má své místo zejména u pacientů, kteří netolerují nebo nereagují na základní léčbu antiepileptiky a antidepressivy (13). Výskyt nežádoucích účinků je minimální a riziko narůstá při překročení doporučené denní dávky. Nejčastěji bývá popisována nauzea, zvracení, dyspepsie, bolest břicha (7).

Kyselina alfa-lipoová a ostatní indikace

V literatuře se objevují informace o možnosti užívání ALA jako alternativy k opioidům v indikaci HIV asociované neuropatie (14). Naopak studie u chemoterapií indukované polyneuropatie u 243 pacientů užívajících oxaliplatinu nebo cisplatinu její léčebný efekt neprokázala (15). Dalšími i experimentálními studijními indikacemi pro podávání ALA jsou obezita, kognitivní dysfunkce u Downova syndromu, steatóza jater, kardiovaskulární onemocnění, syndrom pálení jazyka a rakovina. U samotného diabetu to jsou diabetická retinopatie, diabetická nefropatie, diabetická kardiovaskulární neuropatie a hojení ran u diabetu (7).

Závěr

Nevýhodou léčiva je jeho úhrada samotným pacientem, cena 30 tablet (1 tableta obsahuje 600 mg účinné látky) je 600–900 Kč a 5 amp (1 amp – 600 mg kyseliny thiooktové) stojí 700–1 500 Kč, ceny jsou v různých lékárnách velmi rozdílné. Během hospitalizace a u indikace senzorikomotorické diabetické neuropatie lze požádat o úhradu (ZULP – zvlášť účtovaný léčivý přípravek).

INZERCE

Kyselina alfa-lipoová je v současnosti považována za podpůrnou a bezpečnou léčbu

u diabetické neuropatie. Pro její jednoznačné užívání v léčbě bolesti v ostatních indikacích

v rámci EBM (Evidenced Based Medicine) je třeba dalších přesně designovaných studií.

LITERATURA

1. Cruccu G, Truini A. A review of neuropathic pain: from guidelines to clinical practise. *Pain Ther* 2017; 6(Suppl. 1): 35–42.
2. Lejčko J, Kozák J, Fricová J, Sláma O, Hák M, Gabrhelík T. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest* 2016; 19(suppl. 1).
3. Fricová J, Hák M. Farmakoterapie nenádorové průlomové bolesti. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti – speciální část. *Bolest* 2017; 20(Suppl. 1): 7.
4. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.
5. Lacigová S, Rušavý Z, Jirkovská A, Škrha J. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2016; 19(2): 57–63.
6. Ziegler D, Keller J, Maier Ch, Panek J. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2019; 14(Suppl 2): 243–257.
7. Gomes MB, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic disease. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6(1): 80. <https://dmsjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1758-5996-6-80>.
8. Vondrová H. Léčba diabetické polyneuropatie. *Neurol. pra-xi* 2008; 9(4): 245–251.
9. Edelsberger T. in *Diabetická neuropatie*. Maxdorf 2008. Praha: 22–25.
10. Baicus C, Purcarea A, von Elm E, Delcea C, Furtunescu FL. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012967>.
11. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic neuropathy in patients with diabetes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 45627.
12. Bednařík J, Ambler Z. Léčba diabetické neuropatie. *Neurol. praxi* 2012; 13(Suppl. E): 25–30.
13. Feldmann EL, McCulloch DK. Treatment of diabetic neuropathy. www.uptodate.com 2018. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-neuropathy?search-diabetic%20neuropathy%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1, navštíveno 19. 1. 2019.
14. Bruce RD, Merlin J, Lum, PJ, Ahmed E, Alexander C, Corbett AH, Foley K, Leonard K, Treisman GJ, Selwyn P. HIV Medicine Association of Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Pain in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 2017; 65(10): 1601–1606.
15. Guo Y, Jones D, Pamer JL. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1223.
16. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38(12): 1425–1433.
17. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller W, Tritschler HJ, Mehnert H. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radic Res* 1999; 31(3): 171–179.
18. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, Kerum G, Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group*. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care* 1999; 22(8): 1296–1301.
19. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrdich D, Novosadova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Stokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakho N, Ziegler D, SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 770–776.
20. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakho N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2365–2370.
21. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R, Tritschler H, Munzel U, Maus J, Schütte K, Dyck PJ. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2054–2060.
22. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21(2): 114–121.
23. SPC Thioctacid 600 mg inj sol. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0231890&tab=texts,navštíveno> 19. 1. 2019.
24. SPC Thioctacid 600 mg tbl flm <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0231890&tab=texts,navštíveno> 19. 1. 2019.