

# 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 neuropatic 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:** alfa-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) (Cruccu et Truini, 2017; Lejčko et al., 2016; Fricová et Hakl, 2017). 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-methyl-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 (Bednařík et al., 2012). Podání kyseliny alfa-lipoové je také součástí algoritmu symptomatické léčby senzoryckomotorické neuropatie v Doporučeném postupu diagnostiky a léčby diabetické neuropatie ČDS (Česká diabetologická společnost) (Lacigová et al., 2019). Stejnou indikaci ALA zmiňuje i zahraniční doporučení GDA (German Diabetes Association) (Ziegler et al., 2019).

## 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 antioxidantních mechanismů (glutathion). Volné kyslíkové radikály svým účinkem redukuje účinek oxidu dusnatého (vazodilatační účinek), a tím zhoršují dodávku kyslíku nervovým vláknům. Oxidativní stres vede k poruše funkce  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPázy a následně 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

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

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 50–52

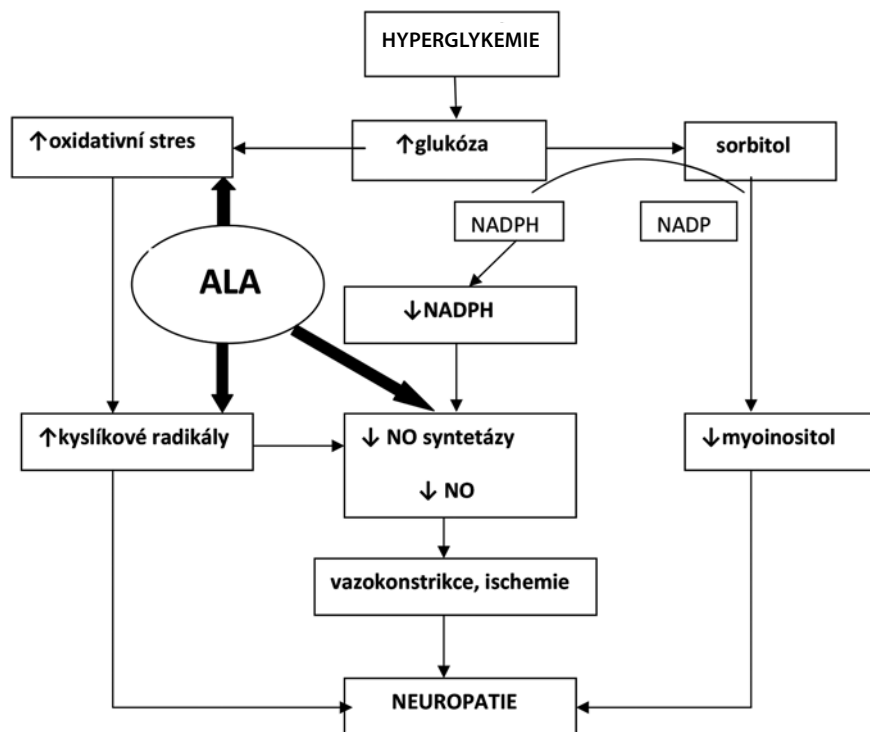
Článek přijat redakcí: 30. 1. 2019

Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2019

**Tab. 1.** Klinické studie s kyselinou alfa-lipoovou u diabetické polyneuropatie (Gomes et Negrato, 2014)

| Název studie                        | Typ studie           | Dávka ALA mg/den                               | Hodnocení             | Počet subjektů | Doba trvání                   | Výsledek               |
|-------------------------------------|----------------------|--|-----------------------|----------------|-------------------------------|------------------------|
| ALADIN I (Ziegler et al., 1995)     | R, DB, PC            | 1 200 nebo 600<br>nebo 100 p.o.                | TSS HbA1c             | 328            | 3 týdny                       | TSS + HbA1c 0          |
| ALADIN II (Reljanovic et al., 1999) | P, R, DB, C          | 1 200 nebo 600 p.o.                            | senzorika<br>motorika | 299            | 2 roky                        | EFT + HbA1c 0          |
| ALADIN III (Ziegler et al., 1999)   | P, R, DB, C          | 600 i.v., dále 1 800 p.o.<br>nebo placebo p.o. | TSS<br>NIS            | 516            | 3 týdny i.v.<br>24 týden p.o. | TSS 0                  |
| SYDNEY I (Ametov et al., 2003)      | R, DB, PC monocentr  | 600 i.v.                                       | TSS                   | 120            | 3 týdny                       | TSS +                  |
| SYDNEY II (Ziegler et al., 2006)    | R, DB, PC multicentr | 600–1 800 p.o.                                 | TSS                   | 181            | 5 týdnů                       | TSS +                  |
| NATHAN I (Ziegler et al., 2011)     | R, DB, PC multicentr | 600 p.o.                                       | TSS NIS-LL            | 460            | 4 roky                        | TSS 0 NIS-LL +         |
| Ziegler D (Ziegler et al., 2004)    | metaanalýza          | 600 i.v.                                       | TSS NIS-LL            | 1 258          | 3 týdny                       | TSS + NIS-LL +         |
| Minjhout GS (Mijnhout et al., 2012) | metaanalýza          | 600–1 800 p.o.<br>100–1 200 i.v.               | TSS                   | 653            | 3–5 týdnů                     | TSS + o 30% jen u i.v. |

ALA – kyselina alfa-lipoová; R – randomizovaná; DB – dvojité 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 (Gomes et Negrato, 2014; Vondrová, 2008; Baicus et al., 2018)

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

degeneraci a odumření (Gomes et Negrato, 2014; Vondrová, 2008; Edelsberger, 2008; Baicus et al., 2018).

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

mu apoptózy buněk (Gomes et Negrato, 2014). Hlavní terapeutický efekt kyseliny alfa-lipoové v léčbě diabetické neuropatie je na základě jejich účinků antioxidační a protizánětlivý (obřázek 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 neu-

ropatické 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 (Mijnhout et al., 2012; Bednařík et Ambler, 2012) 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 senzorickomotorické 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 (SPC Thioctacid 600 mg inj. sol.; SPC Thioctacid 600 mg lek. film; Bednařík et al., 2012). Má své místo zejména u pacientů, kteří netolerují nebo nereagují na základní léčbu antiepileptiky a antidepresivy (Feldman et McCulloch, 2018). Výskyt nežádoucích účinků je minimální a riziko narůstá při překročení doporučené denní dávky. Nejčastěji bývá popisována nauzea, zvracení, dyspepsie, bolest břicha (Gomes et Negrato, 2014).

### Kyselina alfa-lipoová a ostatní indikace

V literatuře se objevují informace o možnosti užívání ALA jako alternativy k opioidům v indikaci HIV asociované neuropatie (Bruce et al., 2017). Naopak studie u chemoterapií indukované polyneuropatie u 243 pacientů užívajících oxaliplatinu nebo cisplatinu její léčebný efekt neprokázala (Guo, Jones et Pamer, 2014). 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 (Gomes et Negrato, 2014).

## 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 senziorickomotorické diabetické neuropatie lze

požádat o úhradu (ZULP – zvlášť účtovaný léčivý přípravek).

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. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrlich D, Novosadova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Stokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno 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.
2. 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>.
3. Bednařík J, Ambler Z. Léčba diabetické neuropatie. *Neurol. praxi* 2012; 13(Suppl. E): 25–30.
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. 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.
6. Cruccu G, Truini A. A review of neuropathic pain: from guidelines to clinical practise. *Pain Ther* 2017; 6(Suppl. 1): 35–42.
7. Edelsberger T. in *Diabetická neuropatie*. Maxdorf 2008. Praha: 22–25.
8. Feldmann EL, McCulloch DK. Treatment of diabetic neuropathy. [www.uptodate.com](http://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\\_](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.
9. Fricová J, Hakl M. Farmakoterapie nenádorové průlomové bolesti. *Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti – speciální část. Bolest* 2017; 20(Suppl. 1): 7.
10. 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>.
11. 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.
12. Lacigová S, Rušavý Z, Jirkovská A, Škrha J. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2016; 19(2): 57–63.
13. Lejčko J, Kozák J, Fricová J, Sláma O, Hakl M, Gabrhelík T. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest* 2016; 19(suppl. 1).
14. 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.
15. 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.
16. SPC Thioctacid 600mg inj sol.

- dules/medication/detail.php?code=0231890&tab=texts, navštíveno 19. 1. 2019.
18. Vondrová H. Léčba diabetické polyneuropatie. *Neurol. praxi* 2008; 9(4): 245–251.
19. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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 alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2054–2060.
23. Ziegler D, Keller J, Maier Ch, Panek J. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2019; 14(Suppl 2): 243–257.
24. 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.

## SBORNÍK ABSTRAKT ZE

# 7. KONFERENCE NEUROLOGIE PRO PRAXI

(Plzeň, 29.–30. 1. 2020)

naleznete na  
[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)

