

L_{ow} D_{ose} N_{altrexone}

nowe zastosowania starego leku

NALTREXON

- C₂H₂₃NO₄-HCl – antagonista opioidowy, w dawce ok 50 mg blokuje uczucie przyjemności, potrzeby kontynuacji picia czy używania
Zarejestrowany przez FDA w leczeniu **uzależnienia** od alkoholu, narkotyków, w kombinacji w otyłości
- **Synteza – 1963 r** – Eno Laboratories, przejęty patent przez DuPont, w fazie wczesnej, firma nie inwestowała w badania - patent wygasł przed ukończeniem badań.
- 1971 – SAODAP – urząd walki z narkotykami powołany przez Nixona, prace nad naltrexonem uznano za priorytet, 1973 – początek prac w zastosowaniu w uzależnieniu od heroiny. Słaba konkurencja dla ugruntowanego Methadonu
1985 – zarejestrowany jako TREXAN, patent wygasa w tym samym roku
- **1995** – zarejestrowany w leczeniu uzależnienia od **alkoholu (Re-Via)**
- Black warning – **hepatotoksyczność** w dawce 100-300mg/d
- Revia implant, **Vivitrex depot im**
- Obserwacje – w dawkach **50-300mg** silne obniżenie nastroju, bezsenność
- Orphan drug status – **autyzm dziecięcy**, zachowanie samookaleczające (szeroko w weterynarii)
- Testowany w otyłości, schizofrenii, POChP, 03 2005 – nikotynizm

LDN www.lowdosenaltrexone.org

- Od **1985 w USA**, nowatorskie prace Dr Bernarda **Bihari**, Psychiatra, Neurolog.
 - prace z narkomanami chorymi na AIDS - poziom endorfin - mniej niż 20 % ;
 - obserwacje z naltreksonem**
 - dawki **1,75-4,5 mg** zwiększają produkcję **endorfin**
 - wzrost endorfin o **200-300%**
 - po złamaniu kodu badania z próba ślepa – **zmniejszenie śmiertelności** (8% vs 33% w grupie placebo)
 - próby w ośrodkach leczących HIV- brak wzrostu CD4 (wg Bihari – zatrzymuje się ich spadek)
 - **obserwacje w chorobach z autoimmunoagresji** - teoria niskich endorfin indukowanych stresem, z wtórnym zaburzeniem funkcji układu odpornościowego.
- endorfiny
 - regulują prace układu immunologicznego, **stres obniża poziom endorfin!**
 - produkowane 2-4 w nocy, podnoszą je:
 - aerobik – min 4-5 x po godzinie,
 - akupunktura,
 - czekolada (wpływ feniloalaniny?)
- Dawki początkowe od 0,5 -1,5 mg do klasycznie 4,5mg

Mechanizm działania

Nie do końca jasny

- Mech receptorowy
 - odwracalne blokowanie receptorów opioidowych mu i kappa, pewne działanie na delta, następowy **wzrost produkcji endogennych opioidów – endorfin**
- Efekty biologiczne
 - wzrost produkcji Met-5-enkephalin
 - wzrost ekspresji receptorów opioidowych - uwrażliwienie na opiaty
 - redukcja stanu zapalnego
 - ograniczenie wzrostu komórek nowotworowych
 - up-regulacja CD8+ komórek

W efekcie:

- **regulacja wzrostu komórek**
- **promocja zdrowienia tkanek,**
- **redukcja stanu zapalnego**

UN:

Hamuje przekąźnictwo TLR4 (receptora komórek gładkich), aktywowanego w przewlekłym bólu, **zmniejsza stan zapalny w UN**

IMMUNOLOGIA:

- hamowanie uwalniania *prozapalnych* czynników: cytokin IL6, IL12; Th-17 TN-alfa, NF-kappaB, podnosi IL 10, NK
- Modulująca produkcję limfocytów T i B
- **przesunięcie akcentu odpowiedzi z Th2 do Th1**

Zespół obniżonych endorfin

1. PMS
2. PCOS lub Endometrioza
3. TEBB
4. Zmęczenie
5. Obniżony nastrój
6. Lęk
7. Problemy ze snem
8. Autoimmunologia w rodzinie

- Z prezentacji Dr. Phil Boyle, Dublin, Ireland, May 2014

LDN badania – choroba Crohna

- 40 pacjentów z ciężką postacią choroby Crohna - 4.5 mg naltrexone
12 tygodni : 89% poprawa, 30% remisja - do 50% po 24 tygodniach
u 48% poprawa endoskopowa - 0% w grupie placebo,
33% remisja- 8% placebo, całkowita remisja 22% - placebo 0%
• Smith JP, etal Safety and tolerability of LDN therapy in Children with **moderate-severe Crohn's J. Clin Gastroenterology 2013** Apr; 47(4) 339-45
- LDN ORPHAN DESIGNATION
w styczniu 2010 Dr. Jill Smith uzyskuje dla naltreksonu status „orphan drug”
w rozpoznaniu choroby Crohna u dzieci .

Zastosowania – badania

- SM – 2009 r 3 badania:
2 – pozytywne działanie, 1- bez różnicy, wszystkie udowodniły bezpieczeństwo
dużo relacji pozytywnych ze strony pacjentów
- Badania nad CU, L-C
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22850250> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22826216>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188075> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222320>
- Rak
- piersi (p21 cyclin-dependent inhibitory kinase pathway”)
<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/08/130810063639.htm>
- Prof. Angus George Dalgleish (Bsc, MD FRACPath FRACP FRCP FMedSci), professor of oncology at University College London
- terapia wg Berksona
<http://www.anticancer.org.uk/2011/10/q-with-dr-burt-berkson-low-dose.html>
- Autyzm <http://www.autismtreatmenttrust.org/> pionierka Dr J McCandles, krem

Zastosowania

- Szeroko – schorzenia **autoimmunologiczne** SM – stwardnienie rozsiane, SLA, choroba Hashimoto <http://www.stopthethyroidmadness.com/ldn/> gościec przewlekły, zmiany zapalno-zwyrodnieniowe, LE, łuszczyca
- **Alergie** – zmiany skórne,
- **Infekcje** – Borelioza, grzybice
- **Impotencja, libido?**
- **Otyłość** , wpływ na ośrodek sytości , poprzez wpływ na zapalenie, nastrój
- **Zaburzenia snu** – modulacja faza RAM, badania w bezdechu sennym
- **Depresja?** Przywrócenie równowagi emocjonalnej
- Zaburzenia **plodności, PMS**
- **Autyzm**
- **Terapie przeciwstarzeniowe**
- **Choroby nowotworowe**

Uwagi przy stosowaniu

- Niewydolność nerek, wątroby
- Używanie narkotyków – uzależnienie, lecznicze
 - Tramal – raczej postać retard i podawać rano
- Obecność opioidów egzogennych
- Po przeszczepach
- Hashimoto – kontrola , ew. redukcja hormonów
- Ciąża, karmienie?
- Leczenie przeciwpsychotyczne – monitorować

Dawki

- MS – od 1 mg (0,5) do góry o 0,5-1mg co 7 dni, do 4,5 mg
 - uwaga na spacyjność
- CFS/ME – od 0,5 mg , do góry o 0,5 co 7 dni, do 4,5 mg
 - uwaga na objawy pseudogrypowe
- Metoda kropli – do lub podjęzykowo, kapsułki, krem
- Maksymalna dawka – obserwowana w leczeniu 22 mg

Działania uboczne

- Pogorszenie objawów chorobowych
 - w SM – zmęczenie, nasilenie spastyczności,
 - w CFS/ME – objawy pseudogrypowe
 - w autyzmie – objawy infekcji
- Zaburzenia snu
 - pogorszenie jakości snu
 - polepszenie jakości snu
 - wyraźne sny, koszmary nocne, kolorowe sny
- bóle głowy
- Bardzo rzadko z przewodu pokarmowego – wtedy stosujemy podjęzykowo
 - nudności
 - zaburzenia wypróżnień
- W dawkach 50-300mg przejściowy wzrost transaminaz

U <10% objawy cięższe, przedłużone do kilku tygodni

Moje doświadczenia z LDN

- MS
- Zespół Sjogrena
- Zespół Hailey- Hailey
- Łuszczyca
- Atopowe zapalenie skóry
- Bóle rozlane – o charakterze polimialgii
- Zerowe libido
- Poprawa snu, nastroju
- Poprawa komfortu życia u pacjenta z rakiem prostaty i przerzutami do kości
- Kilkuletnia biegunka uniemożliwiająca wychodzenie z domu
- „negatywne”
 - nasilenie zmian trądzikowych
 - bóle ostre okolicy lędźwiowej
 - nasilenie bólów stawów
 zaniechano leczenia

Opis przypadku

- 35 letnia kobieta
dzieciństwo
dojrzewanie
od 20 roku życia – problemy z nadwagą, słaba wydolność fizyczna, osłabienie nietypowe incydenty infekcyjne, z występowaniem ostrych bólów w dolnej części pleców (korzonki) nasilone dolegliwości PMS
- Próby diet redukujących, podstawowa dieta wegetariańska
- Od 23 roku życia bóle w okolicy ślinianek, obrzęk ślinianek, zdiagnozowano zespół Sjogrena, wdrożono leczenie klasyczne Methotrexat (po 3 miesiącach terapii dolegliwości dużo mniejsze, ale nadal obecne)

Znaczna poprawa samopoczucia, wzrost poziomu energii, zmniejszenie obrzęku ślinianek. Poszukiwanie innych rozwiązań.

Decyzja o włączeniu LDN. Jednocześnie zmiana diety – włączenie produktów mięsnych, dieta autoimmunologiczna, obecnie nadal bezglutenowa, bezmleczna, bez cukrów prostych, obecnie owoców suplementacja PMS

Po uzyskaniu dawki 4,5 mg – powolne odstawienie Methotrexatu

Obecnie:

- dolegliwości incydentalne przy błędach dietetycznych lub podczas infekcji (reakcje na truskawki, ananasa)
- redukcja wagi 15 kg
- redukcja dolegliwości PMS
- dużo większa tolerancja zimna, wzrost energii życiowej