Terapia naltreksonem w niskiej dawce – skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanej poza wskazaniami

Ewelina Mundzik-Janczarska¹, Andrzej Stańczak²

ORCID: Ewelina Mundzik-Janczarska (ORCID iD: 0000-0003-1649-8088)

Andrzej Stańczak (ORCID iD: 0000-0001-8589-6149)

¹ Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Andrzej Stańczak, Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: andrzej.stanczak@umed.lodz.pl

Wstęp

Początki naltreksonu, pierwotnie noszącego nazwę Endo 1639A (lub EN-1639A), sięgają 1963 r., kiedy to został on zsyntetyzowany przez Endo Laboratories, małą nowojorską firmę farmaceutyczną mającą doświadczenie z substancjami narkotycznymi. W 1969 r. firma DuPont Company przejęła cząsteczkę nadając jej późniejszą nazwę naltrekson [1, 2]. W 1984 r. naltrekson został dopuszczony do obrotu przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) pod nazwą Trexan® w celu leczenia uzależnienia od opioidów, 10 lat później (1994) został zarejestrowany jako ReVia® w celu leczenia zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu (ang. *Alcohol Use Disorder*, AUD) [3, 4].

Naltrekson jest powszechnie znany na całym świecie jako swoisty antagonist opioidowy, stosowany w leczeniu uzależnień od alkoholu. Obecnie w Polsce dostępny jest chlorowodorek naltreksonu w preparatach Adepend oraz Naltex w postaci tabletek powlekanych 50 mg, stosowanych doustnie jako leczenie wspomagające u pacjentów uzależnionych od opioidów i podawanych przy utrzymaniu abstynencji w leczeniu uzależnienia od alkoholu w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby alkoholowej. Naltrekson występuje także w preparacie złożonym Mysimba w skojarzeniu z bupropionem, stosowanym w celu obniżenia masy ciała u dorosłych [5, 6].

Naltrekson to kompetycyjny antagonist receptorów opioidowych μ w OUN ze zbliżonym powinowactwem, lecz tylko częściową aktywnością agonistyczną do receptorów κ w mózgu i rdzeniu kręgowym oraz niewielką aktywnością lub jej brakiem w stosunku do receptorów δ w rdzeniu kręgowym i obwodowym układzie nerwowym. Znosi on działanie opioidów egzogennych przez kompettywne wiązanie z receptorami. Po standardowej doustnej dawce 50 mg naltreksonu u ludzi, badania obrazowania mózgu wykazały, że 95% mózgowych receptorów opioidowych μ jest wysyconych [7, 8].

LDN (Low-dose naltrexon) – naltrekson w niskich dawkach

Terapia naltreksonem w niższych niż zarejestrowane dawkach zyskała dużą popularność na przestrzeni ostatnich lat. W Internecie można znaleźć wiele informacji dotyczących wskazań do jej zastosowania, działań niepożądanych czy sposobu sporządzania odpowiedniej dawki. Informacje zamieszczane są na różnego rodzaju, specjalnie dedykowanych terapii LDN, stronach internetowych (polskich i zagranicznych), forach, a także w popularnych serwisach społecznościowych czy serwisach takich jak YouTube. Powstały również liczne organizacje pacjenckie propagujące leczenie wielu chorób niskimi dawkami naltreksonu oraz duża grupa badaczy z różnych dziedzin sektora ochrony zdrowia, będących zwolennikami tego leczenia. Jedną z najpopularniejszych

wyszukiwarek pokazuje ponad 2 miliony rekordów związanych z terapią LDN, a sama terapia doczekała się osobnego wpisu w najpopularniejszej internetowej encyklopedii zarówno w języku angielskim, jak i polskim [9].

Propagatorzy terapii twierdzą, że naltrekson w niskich dawkach może być skuteczny w takich jednostkach chorobowych jak: choroba Alzheimera, stwardnienie zanikowe boczne (choroba Gehringa, ang. amyotrophic lateral sclerosis, ALS), choroba Parkinsona, nowotwory, autyzm, depresja, zespół chronicznego zmęczenia, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV), zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immune deficiency syndrome*, AIDS), stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, SM), zespół stresu pourazowego, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba Hashimoto, fibromialgia, łuszczyca, zapalenie skórno-mięśniowe, zespół Sjögrena i wielu innych, chociaż źródła te rzadko korzystają z wiarygodnych i aktualnych publikacji naukowych.

Leczenie niskimi dawkami naltreksonu, tzw. LDN (ang. *Low-Dose Naltrexone*), polega na zastosowaniu naltreksonu w dawkach dobowych 10-krotnie niższych lub mniejszych (zwykle 1–5 mg) niż dawki zarejestrowane przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) czy Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).

Zarówno w literaturze, jak i w Internecie dostępne są doniesienia dotyczące pionierskich zastosowań LDN, jednak za jej prekursora uważa się doktora Bernarda Bihari, który w latach 80. XX w. po raz pierwszy zastosował LDN w dawkach 1,5–3 mg jako terapię wspomagającą u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) [7, 10, 11].

Obecnie, terapia ta została powszechnie przyjęta jako alternatywna metoda medycyny i jest stosowana przez jej zwolenników jedynie poza wskazaniami (off-label).

Pomimo że LDN nie jest zarejestrowany w żadnym z wymienionych wcześniej wskazań (nawet jako lek sierocy w chorobach rzadkich) przez FDA czy EMA, jego popularność z roku na rok wzrasta. Szczególnym powodzeniem cieszy się on w USA, gdzie jest chętnie przepisywany przez specjalistów i stosowany przez pacjentów off-label, pomimo braku dowodów naukowych lub na podstawie pojedynczych doniesień czy przypadków [12]. W ostatnim czasie wzrosło zainteresowanie naukowe LDN wraz ze wzrostem recenzowanych publikacji. Na podstawie danych zamieszczonych w serwisie clinicaltrials.gov, który jest największą platformą rejestrującą badania kliniczne na świecie, zarejestrowano 23 interwencyjne badania kliniczne,

Low Dose Naltrexone – Efficacy and safety of off-label use therapy

Naltrexone is well-known opioid antagonist used in chronic or acute states of abuse, respectively. Nowadays the low doses of this drug are gaining popularity among researchers, doctors and patients seeking alternatives to well-known and widely used therapies in various indications. The low-dose naltrexone (LDN) is the therapy which involving the use of naltrexone at daily doses 10 times lower or even lower (usually 1 mg – 5 mg) than in the approved by Food and Drug Administration and European Medicines Agency. The therapy is usually prepared by using pure substance (obtained from manufacturer) or by preparing appropriate dosage from drug available on the market. In accordance with available reports low dosage of naltrexone may acts through short-term and intermittent binding to opioid receptors causes a compensatory increase in endogenous opioids including β -endorphins and increase in expression of μ and δ receptors. The LDN also binds briefly the opioid growth factor receptor (OGFr), causing blockage of binding to opioid growth factor (OGF, met-enkephalin). The researchers also believe that low-dose naltrexone is antagonist of TLR4 receptor and acts as glial cells modulator. Based on the mechanism of action of low-doses of naltrexone, which is not fully known, researchers are trying to confirm reports concerning the efficacy and safety of the therapy in many diseases, including autoimmune disorders (including Crohn's disease, multiple sclerosis), fibromyalgia and chronic pain, cancer or dermatological diseases. The safety profile of naltrexone at standard doses (50–100 mg) is well known when the drug is used in accordance with registered indications. The information on the safety of LDN treatment protocol is still limited and the data collected is insufficient. Preliminary reports may suggest that treatment is relatively safe however, to confirm safety profile and effects of chronic use it is necessary to conduct extensive, long-term studies in large, varied populations. Despite the lack of registration in any indication and necessity of conducting extensive research on the safety and effectiveness of its use, this therapy has gained a wide range of supporters among both doctors and patients and has been adopted as an alternative off-label treatment. If the effectiveness and safety of LDN are confirmed, it will be undoubtedly a breakthrough therapy, willingly used by patients around the world due to its low cost, availability, safety profile and easy to use.

Keywords: LDN, low-dose naltrexone, fibromyalgia, Crohn's disease, multiple sclerosis, off-label.

© Farm Pol, 2019, 75(12): 676–686

w których stosowaną terapią była lub będzie LDN. Sponsorem tych badań są głównie uniwersytety, instytucje lub organizacje i fundacje. Szczegóły dotyczące prowadzonych badań klinicznych oraz wskazań zawiera **tabela 1**.

Szczególnie interesujące są okoliczności wzrostu liczby zastosowań niskich dawek naltreksonu w Norwegii, gdzie w 2013 r. w największej komercyjnej stacji telewizyjnej (TV2) został wyemitowany dokument poświęcony terapii LDN. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym opowiadali w nim, jak pozytywnie wpłynęła ona na ich funkcjonowanie. Po jego emisji zaobserwowano nagły i ogromny

Tabela 1. Badania kliniczne z zastosowaniem leczenia niskimi dawkami naltreksonu.
Table 1. Clinical trials with LDN.

Badanie	Status	Wskazania	Leczenie	Sponsor, współpraca	Płeć	Wiek	Faza / Włączeni do badania	Lokalizacja	URL
Intwencja naltreksonem i gabapentyną w leczeniu bólu i nadużywania alkoholu	rekrutacja jeszcze nie otwarta	przewlekły ból, nadużycie alkoholu, zakażenie HIV	1: LDN 2: gabapentyna 3: placebo	Centrum Medyczne w Bostonie, Krajowy Instytut Leczenia Alkoholizmu	kobiety i mężczyźni	18 lat i więcej	2 / 45	Rosja	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052139
LDN w skojarzeniu z terapią standardową w leczeniu endometriozy u kobiet	rekrutacja jeszcze nie otwarta	endometrioza	1: LDN 2: octan nonetyndronu 3: placebo	Centrum Medyczne MeMilton S. Hershey	kobiety	18–45 lat	3 / 160		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970330
Stosowanie LDN w celu poprawy zdrowia fizycznego u pacjentów z zapaleniem naczyń	rekrutacja otwarta	eozynowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół Churga i Straussa, obrzęmiokomórkowe zapalenie tętnic, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, mikroskopowe zapalenie naczyń, guzkowe zapalenie tętnic, zespół Takayasu	1: LDN 2: placebo	Uniwersytet w Pensylwanii	kobiety i mężczyźni	18 lat i więcej	2 / 60	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03482479
Intwencja naltreksonem i nalmefenem w leczeniu bólu i nadużywania alkoholu	zakóńczono	zakażenie HIV, nadużywanie alkoholu, ból	1: LDN 2: nalmefen	Centrum Medyczne w Bostonie, Krajowy Instytut Leczenia Alkoholizmu	kobiety i mężczyźni	18 lat i więcej	1 i 2 / 11	Rosja	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278886
LDN w leczeniu przewlekłego bólu w zapaleniu stawów	rekrutacja otwarta	choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca	1: LDN 2: placebo	Departament weteranów – Biuro Badań i Rozwoju	kobiety i mężczyźni	dzieci i dorośli	2 / 60	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008590
Immunologiczne działanie LDN w zespole chronicznego zmęczenia i encefalopatii miażdżyczej	zawieszono	zespół chronicznego zmęczenia	1: LDN	Uniwersytet w Alabamie	kobiety	18–65 lat	nie dotyczy / 30	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965768
LDN w leczeniu bólu u pacjentów z fibromialgią – działanie poprzez centralny mechanizm?	status nieznany	fibromialgia	1: LDN 2: placebo	Szpital Rigshospitalet	kobiety i mężczyźni	18–65 lat	4 / 140	Dania	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02806440
LDN w leczeniu złożonego regionalnego zespołu bólu	rekrutacja otwarta	złożony regionalny zespół bólu	1: LDN 2: placebo	Uniwersytet Stanford	kobiety i mężczyźni	18–65 lat	nie dotyczy / 40	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502162
Monitorowanie immunologiczne LDN	zakóńczono	fibromialgia	1: LDN	Uniwersytet Alabama, Uniwersytet Stanford	kobiety	18–65 lat	nie dotyczy / 9	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107014
LDN w leczeniu nawracającej i powtarzającej się depresji	zakóńczono	poważne zaburzenie depresyjne, depresja nawracająca	1: LDN 2: placebo	Szpital Generalny Massachusetts, Bostonie Centrum Badań Klinicznych	kobiety i mężczyźni	18–65 lat	2 / 12	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874951

Tabela 1. Badania kliniczne z zastosowaniem leczenia niskimi dawkami naltreksonu (cd.).
Table 1. Clinical trials with LDN (cont.).

Badanie	Status	Wskazania	Leczenie	Sponsor, współpraca	Płeć	Wiek	Faza / Włączeni do badania	Lokalizacja	URL
LDN w leczeniu objawowego nieswoistego zapalenia jelit	wycofane	choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodzące zapalenie jelita grubego, nieswoiste zapalenie jelit	1: LDN 2: placebo	Szpital Santa Barbara	kobiety i mężczyźni	18 lat i więcej	2 / 0	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810185
Działanie iniekcji Vivitrolu w porównaniu do podłączenia LDN-buprenorfina w leczeniu uzależnienia od opiatów	zakończono	uzależnienie od opiatów	1: VLDN (ang. very low dose naltrexone) 2: naltrekson o przedłużonym uwalnianiu 3: buprenorfina i nalokson	Paolo Mannelli, Alkermes, Uniwersytet Duke	kobiety i mężczyźni	18–65 lat	2 / 38	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690546
LDN w leczeniu czerniaka z przerzutami, hormonopornego raka prostaty i raka nerek	przerwane	czerniak, rak prostaty, rak nerek	1: LDN	Maria Constantinou, Uniwersytet Brown	kobiety i mężczyźni	18 lat i więcej	2 / 7	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650350
Wpływ naltreksonu na mechanizmy regulacyjne w hipoglikemii	zakończono	hipoglikemia	1: naltrexone w wysokich dawkach 2: LDN	Uniwersytet Yale, Narodowy Instytut Zdrowia	kobiety i mężczyźni	18–55 lat	nie dotyczy / 17	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462227
LDN w leczeniu pacjentów z glejakiem złośliwym	zakończono	glejak złośliwy	1: LDN 2: placebo	Katy Peters, Uniwersytet Duke	kobiety i mężczyźni	18 lat i więcej	2 / 110	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303835
Badanie skuteczności LDN w stosunku do leków ARV u pacjentów z HIV	zakończono	HIV	1: ARV (leczenie antyretrowirusowe, ang. <i>antiretroviral</i>) z placebo 2: naltrekson 3: naltrekson z ARV	Fundacja Ojai	kobiety i mężczyźni	18–60 lat	2 / 171	Mali	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174914
LDN w leczeniu młodzieńczej pierwotnej fibromialgii	wycofane	fibromialgia	1: LDN	Uniwersytet Stanford	kobiety i mężczyźni	dzieci, dorośli, starsi dorośli	nie dotyczy / 0		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855972
Działanie LDN w połączeniu z aktywną postacią marihuany	zakończono	palenie marihuany	1: nieaktywna postać marihuany (0% THC (ang. tetrahydrocannabinol)) 2: aktywna postać marihuany (5.5% THC) 3: aktywna postać marihuany (6.2% THC) 4: LDN 5: naltrekson z placebo	Instytut Psychiatryczny Stanu Nowy Jork, Fundacja Badawcza na rzecz Higieny Psychicznej, Narodowy Instytut Narkomanii	kobiety i mężczyźni	21–45 lat	2 / 23	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743145
Skuteczność terapii LDN u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna	zakończono	choroba Leśniowskiego-Crohna	1: LDN 2: placebo	Centrum Medyczne Milton S. Hershey	kobiety i mężczyźni	6–17 lat	2 / 14	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715117
Działanie LDN w fibromialgii	zakończono	fibromialgia, zespół chorobowy Zatoki Perskiej	1: LDN 2: placebo	Uniwersytet Stanford, Amerykańskie Towarzystwo Fibromialgii	kobiety i mężczyźni	18–65 lat	nie dotyczy / 53	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00568555

Tabela 1. Badania kliniczne z zastosowaniem leczenia niskimi dawkami naltreksonu (cd.).
Table 1. Clinical trials with LDN (cont.).

Badanie	Status	Wskazania	Leczenie	Sponsor, współpraca	Płeć	Wiek	Faza / Włączeni do badania	Lokalizacja	URL
Randomizowane, krzyżowe, kontrolne badanie z placebo dotyczące działania LDN	zakończzone	stwardnienie rozsiane	1: LDN 2: naltrekson w zarejestrowanych dawkach	Uniwersytet California	kobiety i mężczyźni	18–86 lat	3 / 80	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501696
Badanie LDN u dzieci z całościowym zaburzeniem rozwoju	status nieznany	całościowe zaburzenie rozwoju	1: LDN	Organizacja Medyczna Hadassah, Instytut Rozwoju dziecięcego w Jerozolimie	kobiety i mężczyźni	3–6 lat	1 i 2 / 50	Izrael	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00318162
LDN w połączeniu z bupropionem w rzucaniu palenia z jednoczesną utratą masy ciała	zakończzone	palenie, uzależnienie od nikotyny	1: naltrekson 2: bupropion	Uniwersytet Yale, Krajowy Instytut Leczenia Alkoholizmu	kobiety i mężczyźni	18 lat i więcej	1 i 2 / 40	USA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129246

(źródło: clinicaltrials.gov)

wzrost zastosowania terapii (z mniej niż 20 pacjentów w 2012 r. do ponad 15 000 w 2013 i 2014 r.). Masowo zaczęły się też tworzyć i powiększać grupy oraz organizacje pacjentów w mediach społecznościowych. Zaobserwowano, że w latach 2013–2014 aż 15 297 pacjentów (stanowiących 0,3% populacji norweskiej) zrealizowało przynajmniej jedną receptę na LDN (dane pochodzące z norweskiej bazy danych dotyczącej przepisanych leków (ang. *Norwegian Prescription Database, NorPD*). Szacuje się, że finalna liczba pacjentów, którzy próbowali tej terapii może być wyższa, gdyż zebrane dane dotyczyły tylko gotowego leku (przygotowanego przez specjalną manufakturę Naltrekson Kragerø 3-mg tab; Kragerø tablettproduksjon AS, Kragerø, Norway), który otrzymał krajowy numer identyfikacyjny. Dzięki temu możliwa była jego identyfikacja w bazie danych (produkty uzyskały oznaczenia dopiero 15 maja 2013 r.). Niedoskonałość badań polegała między innymi na tym, że nie uwzględniały one leczenia przygotowywanego z gotowych 50 mg tabletek oraz tych opakowań, którym nie został przydzielony krajowy numer identyfikacyjny. Norweskie badanie wykazało, że średni wiek pacjenta, u którego zastosowano terapię wynosił 52 lata (w 80 przypadkach lek wydano pacjentom poniżej 16 roku życia, a 74% badanej populacji to kobiety), a mediana dawki wynosiła 3,7 mg. Liczba lekarzy, którzy zaordynowali to leczenie wynosiła aż 4 695, co stanowiło 19,7% wszystkich czynnych zawodowo lekarzy zarejestrowanych w Norwegii (głównie lekarzy ogólnych). Badania te pokazały, że mimo braku dowodów na skuteczność terapii, lekarze chętnie przepisywali lek pacjentom poza jego zarejestrowanymi wskazaniami. Ponadto wykazano, że wśród pacjentów wielokrotnie stosujących LDN w 2013 r. znacznie spadło spożycie leków opioidowych (dla 4 lub więcej podań LDN: DDD (średnia dobową dawką, ang. *defined daily dose*) o 46% niższe niż w roku poprzednim) [13, 14].

W Polsce, w odróżnieniu od Norwegii, nie da się oszacować skali zastosowania LDN poza wskazaniami. Pewnym jest, że informacja o terapii dociera do coraz większego grona odbiorców i, ze względu na dostępne informacje o profilu bezpieczeństwa, jest coraz częściej stosowana przez pacjentów również na własną rękę.

Ciekawe są również doniesienia badaczy dotyczące korelacji stosowanych leków przeciwpsychotycznych, przeciwpadaczkowych, przeciwdepresyjnych i wielokrotnych zastosowań LDN (4 i więcej podań LDN) przeprowadzone na norweskiej populacji w 2013 r. Badania te pokazują związek między wielokrotnym zastosowaniem terapii LDN a zmniejszonym spożyciem kilku leków psychotropowych i przeciwpadaczkowych. Wykazano istotne

różnice w DDD dla leków przeciwpsychotycznych oraz zaobserwowano zmniejszenie liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, lamotryginę, gabapentynę i pregabalinę u pacjentów z grupy wielokrotnego podania LDN (4 i więcej podań LDN) [15].

Mechanizm działania

Mechanizm działania LDN nie jest do końca wyjaśniony. Niektórzy z badaczy uważają, że naltrekson przez krótkotrwale i przerywane wiązanie z receptorami opioidowymi powoduje kompensacyjny wzrost endogennych opioidów, w tym także β -endorfin, oraz wzrost ekspresji receptorów μ i δ . Niektóre doniesienia sugerują, że LDN w przeciwieństwie do standardowej dawki 50 mg wiąże się krótkotrwale (4–6 godzin) z receptorem opioidowego czynnika wzrostu (ang. *opioid growth factor receptor*, OGF_R) powodując blokadę wiązania z opioidowym czynnikiem wzrostu (met-enkefalina; ang. *opioid growth factor receptor*, OGF). Duże dawki naltreksonu powodują, że jest on metabolizowany przez dłuższy czas, a blokada OGF_R jest ciągła, co prowadzi do zwiększonej proliferacji komórkowej. Niskie dawki naltreksonu metabolizowane są dużo szybciej, jeszcze przed podaniem kolejnej dawki, a krótka i przerywana blokada OGF_R uruchamia mechanizmy kompensacyjne, zwiększając produkcję OGF i OGF_R, a także powodując wzrost wrażliwości OGF_R i jego interakcji z OGF, co daje tzw. efekt z odbicia i zahamowanie proliferacji komórki [16].

Istnieją także doniesienia, że naltrekson w dawkach 1–5 mg wiąże się z receptorem TLR4 (ang. *Toll-like receptor 4*), będącym ważną częścią układu odpornościowego nieswoistego, i poprzez swoje działanie antagonistyczne na ten receptor działa jako modulator komórek glejowych układu odpornościowego, stale obecnych w ośrodkowym układzie nerwowym i uczestniczących w procesach ochrony przed patogenami oraz procesach naprawy uszkodzonej tkanki. LDN zaburza części kaskady sygnałowej inicjowanej przez aktywowany TLR, co może powodować hamowanie wytwarzania prozapalnych cytokin, czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) oraz tlenku azotu (NO) [7, 16].

Zastosowanie

LDN w stwardnieniu rozsianym (ang. *multiple sclerosis*, MS)

W 2005 r. na podstawie mechanizmu działania oraz licznych doniesień na temat powszechności stosowania terapii i jej skuteczności, które

pochodziły z niepotwierdzonych naukowo przekazów, wysnuto pierwszą hipotezę medyczną na temat leczenia stwardnienia rozsianego niskimi dawkami naltreksonu [17].

Pierwsze wieloośrodkowe otwarte badanie pilotażowe oceniające bezpieczeństwo i tolerancję LDN w pierwotnym postępującym MS (ang. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) przeprowadzono w 2007 r. z udziałem 40 pacjentów. Sześciomiesięczne badanie pokazało, że terapia była bezpieczna i dobrze tolerowana (tylko 2 zdarzenia niepożądane niezwiązane z LDN – stopień III i IV) [18]. Wyniki wykazały znaczny wzrost krążącej β -endorfiny, a także zauważono statystycznie istotny spadek spastyczności mierzony za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha (wynik wtórny). Tylko u jednego pacjenta (2,5%) wykazano dalsze postępowanie choroby pod koniec badania. Ze względu na otwarty i niekontrolowany charakter badania ocena skuteczności zastosowanego leczenia była ograniczona. Wyniki badania mogą jednak sugerować korzystny wpływ LDN tylko na spastyczność.

Interesujące wyniki zostały opublikowane w 2010 r., było to 8-tygodniowe randomizowane badanie kontrolowane z placebo, opisujące wpływ LDN na jakość życia. W badaniu, które ukończyło 60 pacjentów odnotowano znaczną poprawę wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia psychicznego [19].

Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, badania kontrolnego z placebo przeprowadzone z udziałem 96 dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) i wtórnie postępującą postacią choroby (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) (między 15 a 65 rokiem życia) wykazały, że LDN jest stosunkowo bezpieczną opcją terapeutyczną w RRMS i SPMS, jednak parametry takie jak: ból, poziom energii, samopoczucie, funkcje społeczne, poznawcze i seksualne, problemy fizyczne, emocjonalne czy zdrowotne i ogólna jakość życia nie wykazały istotnych różnic statystycznych między obiema grupami, co podważało skuteczność terapii i prawdopodobnie w przyszłości konieczne będą długotrwałe badania [20].

W 2015 r. opublikowano badania retrospektywne, przeprowadzone w okresie 7 lat (od 1 stycznia 2005 r. do 31 maja 2012 r.), w których zweryfikowano dane medyczne 215 pacjentów (8–65 lat) leczonych LDN (3,5 mg raz na dobę, doustnie) [21]. Badanie pokazało, że 75% uczestników stwierdziło stabilizację lub poprawę jakości życia (ang. *quality of life*), 4% zgłosiło obniżenie jakości życia, a 8% zaraportowało wzmożenie objawów choroby, lecz nie podało żadnych szczegółów. Dodatkowo

badanie to pokazało, że 77% uczestników nie zgłosiło żadnych działań niepożądanych, natomiast 4% było hospitalizowanych z powodów niezwiązanych z LDN. Niespełna 2% uczestników zgłosiło wzrost zmęczenia po zastosowaniu leczenia, 60% pacjentów zmniejszenie objawów zmęczenia po terapii LDN, a 23% potwierdziło, że nie przynosi ona ulgi w zmęczeniu.

Natomiast retrospektywne badanie przeprowadzone u 54 pacjentów z rzutowo-remisyjną formą choroby, którzy poddani zostali długotrwałemu leczeniu LDN (średnio: 1 095 dni terapii) oraz LDN w skojarzeniu z octanem glatirameru (1 418 dni w przypadku ramienia LDN-Copaxone) sugeruje, że przy porównywalności obu kohort samodzielna terapia LDN nie wykazuje postępu choroby w badaniu obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), nie powoduje zaostrzeń choroby, a wyniki badań krwi, parametrów wątrobowych i funkcji nerek pozostają niezmienione. Tym samym leczenie polegające na zastosowaniu LDN mogłoby stanowić bezpieczną i niedrogą alternatywę dla innych, droższych lub bardziej uciążliwych terapii [22]. Jednak niewielka liczba uczestników badania może stanowić ograniczenie dla takich daleko idących wniosków.

Interesujące są także najnowsze doniesienia dotyczące badania epidemiologicznego przeprowadzonego na dużą skalę w Norwegii, które wykazało brak różnicy w zakresie stosowania standardowego leczenia wśród pacjentów dotkniętych MS, którym podawano LDN w okresie dwóch lat. Badanie wykazało, że rozpoczęcie terapii LDN nie spowodowało zmniejszenia stosowania innych leków na MS [23].

Podsumowując, chociaż według doniesień LDN wielokrotnie wykazywał bezpieczeństwo i tolerancję, to badania oceniające skuteczność w MS są ograniczone. Obecnie brak dowodów na to, że leczenie LDN może być skuteczne w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Fibromialgia i przewlekły ból

Leczenie niskimi dawkami naltreksonu było również przedmiotem zainteresowań badaczy poszukujących skutecznych terapii w walce z przewlekłym bólem. Badania z 2009 r. pokazały, że LDN może być skuteczną i dobrze tolerowaną formą leczenia fibromialgii, gdyż w odniesieniu do placebo naltrekson w niskiej dawce redukował objawy choroby o ponad 30%. Pacjenci raportowali także zwiększenie progu bólu mechanicznego i cieplnego [24].

Wyniki opublikowanego w 2013 r. małego kontrolnego, randomizowanego, badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z placebo również wskazują, że naltrekson w niskiej dawce ma

szczególny i klinicznie korzystny wpływ na ból w fibromialgii. Lek jest powszechnie dostępny, niedrogi, bezpieczny i dobrze tolerowany [25]. Konieczne są jednak randomizowane, kontrolowane próby w grupach równoległych, aby w pełni określić skuteczność leku.

Pilotażowe badanie z 2017 r. zostało zaprojektowane, aby sprawdzić czy terapia LDN zmniejsza ilość prozapalnych cytokin [26]. Wyniki tego badania wskazują na obniżenie ilości prozapalnych cytokin po 8 tygodniach jej stosowania. Dodatkowo, pacjenci zgłaszali zmniejszenie poziomu odczuwania bólu oraz zmniejszenie objawów. Pomimo że fibromialgia nie jest klasyczną chorobą zapalną, zastosowanie naltreksonu w niskich dawkach może działać jako atypowy lek przeciwzapalny, choć nie udało się jednoznacznie dowiedzieć, które cytokiny są hamowane poprzez LDN.

Podsumowując, podobnie jak w przypadku MS, niskie dawki naltreksonu wykazały bezpieczeństwo i tolerancję u pacjentów z fibromialgią w małych pilotażowych badaniach. Jednak skuteczność nie została jeszcze wystarczająco wykazana. Potrzebne są większe badania, z lepszą kontrolą zmiennych i uczestników.

Inne przewlekłe zaburzenia bólowe

Badacze poszukują dowodów na to, że niskie dawki naltreksonu mogą znaleźć zastosowanie jako alternatywna terapia przeciwbólowa i przeciwzapalna w innych stanach przewlekłego bólu, takich jak: ból przy neuropatii cukrzycowej, przewlekły ból pleców czy złożony regionalny zespół bólowy (ang. *Complex Regional Pain Syndrome*, CRPS). W przeprowadzonych badaniach na małej populacji nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych, a badani odczuli znaczną poprawę w codziennym bólu. Ponadto, jeden z pacjentów z CRPS doświadczył również zmniejszenia objawów zmęczenia [16]. Do potwierdzenia skuteczności konieczne są randomizowane badania na dużych kohortach.

Dotychczasowe badania kliniczne i przedkliniczne sugerują, że zastosowanie niskich dawek naltreksonu staje się obiecującą terapią w leczeniu przewlekłych stanów bólowych związanych z procesami zapalnymi. Pomimo wielu zalet stosowania tej wciąż eksperymentalnej terapii, takich jak: jej niskie koszty, potencjalne bezpieczeństwo (niewielka liczba zdarzeń niepożądanych), brak doniesień dotyczących nadużywania czy rozwoju uzależnień, niewłaściwego wykorzystania lub nadużywania LDN (terapia nie wywiera żadnych efektów euforycznych ani pobudzających) oraz obiecujących doniesień dotyczących skuteczności, potrzebne są dalsze badania w celu potwierdzenia skuteczności i dostosowania odpowiedniej dawki [27].

Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products, COMP*) Europejskiej Agencji Leków, 6 października 2016 r., przyjął negatywną opinię w sprawie zastosowania naltreksonu w leczeniu fibromialgii wydaną przez Komisję Europejską. Jednakże podstawą uzyskania negatywnej opinii było dostarczenie przez sponsora niewystarczających dowodów, że fibromialgia jest chorobą zagrażającą życiu, chorobą wyniszczającą lub ciężką chorobą nieuleczalną, oraz brak wystarczających dowodów, że przychody ze sprzedaży nie zrekompensują poniesionych wydatków [28].

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna, klasyczna choroba zapalna, od początku była postrzegana jako potencjalne wskazanie do terapii LDN. Wstępne wyniki badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo antagonisty opioidowego (naltreksonu) w leczeniu aktywnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów pokazały, że u 88% z 18 leczonych (dawka 4,5 mg) doszło do zmniejszenia stopnia nasilenia objawów choroby (w porównaniu do 40% spadku nasilenia choroby w grupie kontrolnej 16 pacjentów z placebo). Po 12 tygodniach 78% pacjentów leczonych naltreksonem wykazało odpowiedź na leczenie i spadek aktywności choroby, na co wskazuje 5-punktowy spadek na skali oceny endoskopowej choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, CDEIS*) do wartości wyjściowej w porównaniu z 28% odpowiedzią w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [29]. Badanie to wykazało, że LDN może stanowić obiecującą terapię w leczeniu tej choroby, jednak potrzebne są dalsze badania na znacznie większej populacji pacjentów.

Pilotażowe badanie przeprowadzone z udziałem dzieci (n=12, wiek 6–7 lat) wykazało poprawę jakości życia. Nie odnotowano różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo, aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tej terapii długoterminowo, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań na większej populacji [30].

Ostatecznie skuteczność stosowania naltreksonu w niskich dawkach w chorobie Leśniowskiego-Crohna nie została potwierdzona, ze względu na ograniczoną liczbę badań i zbyt małą liczbę pacjentów, jednak wstępne doniesienia stanowią obiecującą podstawę do dalszych badań.

Nowotwory

Doniesienia na temat działania przeciwnowotworowego niskich dawek naltreksonu pojawiają się w literaturze naukowej, a w szczególności

w środkach masowego przekazu i Internecie od jakiegoś czasu. Pomimo że dostępne są dane dotyczące aktywności przeciwnowotworowej w modelach zwierzęcych, do tej pory brak jest jednoznacznych dowodów na jego skuteczne działanie przeciwnowotworowe u ludzi [31].

Działanie przeciwnowotworowe niskich dawek naltreksonu wykazało badanie nad ekspresją genów *in vitro*, którego wyniki zostały opublikowane w 2016 r. Porównując LDN oraz naltrekson w standardowej dawce (50 mg) badacze zaobserwowali, że działanie przeciwnowotworowe występuje jedynie przy niskim dawkowaniu. Mechanizm działania nie został jednak w pełni zdefiniowany i konieczne jest jego potwierdzenie w warunkach klinicznych [32].

W literaturze naukowej opublikowano kilka opisów przypadków skutecznego wykorzystania LDN w leczeniu nowotworów u ludzi. Jednym z nich jest terapia kombinacją LDN i kwasu α -liponowego zastosowana u pacjentów z przerzutowym lub *in situ* rakiem trzustki, u których zaobserwowano długoterminowe przeżycie (78 miesięcy) przy braku raportowanych działań niepożądanych i jednocześnie zmniejszeniu poziomów markerów nowotworowych. Z kolei u pacjenta z chłoniakiem z komórek B zaobserwowano osłabienie objawów choroby, a u dziecka z wątrobiakiem zarodkowym czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression free survival, PFS*) wynosił 10 lat [33]. U 64-letniego pacjenta w 4. stadium zaawansowania raka nerkowokomórkowego (ang. *Renal Cell Carcinoma*) po zastosowaniu protokołu: dożylny kwas α -liponowy / LDN, zaobserwowano 9-letnią stabilizację choroby [34]. Należy wyraźnie zaznaczyć, że dane te choć są obiecujące dotyczą pojedynczych przypadków.

Choroby dermatologiczne

LDN może przynosić korzyści w leczeniu liszaja płaskiego, łuszczycy grudkowej, choroby Haileya-Haileya oraz twardziny układowej, pomimo że nie jest on zatwierdzony przez FDA czy EMA jako terapia w leczeniu jakiegokolwiek wskazania dermatologicznego; istnieją doniesienia, że w większości zgłoszenia te pochodzą jednak ze studium pojedynczego przypadku lub z badań przeprowadzonych na bardzo małej populacji. Trzech pacjentów z twardziną układową po zastosowaniu terapii LDN (w dawkach 4,5 mg) zareportowało zmniejszenie uczucia świądu i jego objawów, z czego u 2 świąd ustąpił całkowicie [35]. U 4 pacjentów z liszajem płaskim (LDN w dawce 3 mg) świąd skóry uległ zmniejszeniu [36]. Z kolei pacjenci cierpiący na łuszczycę grudkową odczuli poprawę po zastosowaniu leczenia dawką 4,5 mg. Najbardziej obiecujące doniesienia dotyczą jednak

choroby Haileya-Haileya, będącej rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą skóry, której leczenie jest problematyczne. W opisie serii przypadków u 3 chorych cierpiących na tę chorobę wskazano, że wszyscy pacjenci wykazywali co najmniej 80% poprawę. U wszystkich nastąpiła znaczna poprawa jakości życia i nie odnotowano działań niepożądanych [37, 38].

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa naltreksonu w wysokich dawkach (50–100 mg) stosowanego zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami jest dobrze znany. W Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatów z naltreksonem można znaleźć informacje, że bardzo często powoduje on bóle głowy, brzucha, stawów czy mięśni, nerwowość i niepokój, lęk i bezsenność oraz astenię. Dane niekliniczne pochodzące z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia stosowania naltreksonu u człowieka. Jednakże zwiększone dawki (>300 mg na dzień) mają działanie toksyczne na wątrobę i powodują przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Ograniczenia dotyczące jego stosowania związane są głównie z jednoczesnym stosowaniem z innymi pochodnymi opioidów.

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania protokołu leczenia niskimi dawkami naltreksonu są nadal ograniczone, a zgromadzone dane niewystarczające. Dotychczasowe doniesienia wstępne mogą sugerować, że leczenie niskimi dawkami naltreksonu jest stosunkowo bezpieczne, jednak, aby to potwierdzić konieczne jest przeprowadzenie rozległych, długotrwałych badań na dużych, zróżnicowanych populacjach. Zbyt małe populacje pacjentów uniemożliwiały również obserwacje występowania rzadkich działań niepożądanych, których wystąpienia nie można wykluczyć. Wyniki dostępnych publikacji donoszą, że po rozpoczęciu leczenia protokołem LDN pacjenci doświadczali głównie bólu głowy, bólu brzucha, bezsenności. Zgłaszano również występowanie wyrazistych, bardzo realnych snów oraz koszmarów. Aby zmniejszyć działania niepożądane, badacze niejednokrotnie zalecali podawanie leku w godzinach porannych. U niektórych pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane i poddanych terapii LDN zaobserwowano pierwotną małopłytkowość immunologiczną (dawniej nazywaną samoistną plamicą małopłytkową (ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*, ITP), która mogła być wynikiem idiosynkrazji

będącej stanem zwiększonej odczynowości organizmu na określony lek, związanej z osobniczą wrażliwością [7, 39].

Niewiele wiadomo również na temat bezpieczeństwa przewlekłego stosowania niskich dawek. To właśnie niewielka dawka bywa podawana jako powód, dla którego pacjenci, a także lekarze przepisujący tę terapię, poza wskazaniami nie przejmują się bezpieczeństwem. Nie powinno się zapominać o tym, że unikalna dawka naltreksonu i jej unikalne działanie może również nieść nieznane dotąd zagrożenia dla zdrowia pacjenta, a ryzyko stosowania pozostaje nieoszacowane. Jedną z poważnych wad stosowania LDN jest stosowanie tej terapii poza kontrolą lekarzy i niewłaściwe dawkowanie. Brak badań nad ustaleniem dawki odpowiednio dobrającej do wskazania oraz brak jednolitego protokołu przygotowania niskich dawek z gotowych preparatów 50 mg powoduje zmienność w codziennym dawkowaniu. Przykładowo, dawka 4,5 mg może nie dla wszystkich być dawką adekwatną ze względu na indeks masy ciała, różnice metaboliczne, wrażliwość na receptory opioidowe czy inne. Wydaje się także prawdopodobne, że pacjenci niereagujący na dawkę 4,5 mg mogliby z powodzeniem zastosować mniejsze bądź większe dawki czy inne schematy leczenia, np. dawkowanie dwa razy na dobę.

LDN – terapia przepisywana w postaci leków recepturowych

W Polsce zainteresowanie terapią LDN z roku na rok rośnie, choć nie jest ona tak dobrze znana i rozpowszechniona jak w USA czy w Norwegii. Szczególną popularnością cieszy się ona u pacjentów i lekarzy poszukujących alternatywy dla dobrze znanych i powszechnie stosowanych terapii w różnych wskazaniach, m.in. stwardnieniu rozsianym, chorobie Leśniowskiego-Crohna, przewlekłych stanach bólowych, chorobach dermatologicznych czy nowotworach, a także w innych jednostkach chorobowych, mimo braku wystarczających naukowych dowodów na temat jej skuteczności. W Polsce naltrekson dostępny jest jedynie w dawce 50 mg i nie ma możliwości zakupu gotowych preparatów w dawkach 1–5 mg. Jedynym sposobem uzyskania dostępu do terapii jest sporządzenie leku recepturowego z gotowego produktu w aptece na podstawie przepisanej przez lekarza recepty. W praktyce aptekarskiej najczęściej spotyka się recepty na proszki dzielone w kapsułach skrobiowych lub kapsułkach żelatynowych przygotowanych w kapsułkarce. Przykłady recept spotykanych w polskich aptekach przedstawia **tabela 2**. Ze względu na brak badań, które rozstrzygałyby, który wypełniacz jest najlepszy także wybór odpowiedniego wypełniacza stanowi wyzwanie dla

aptekarza. Do najczęściej spotykanych w polskiej recepturze aptecznej należą laktoza lub mleczan wapnia.

W USA, gdzie przygotowaniem terapii zajmują się wyspecjalizowane w recepturze apteki/manufaktury tzw. *compounding pharmacy*, niskie dawki naltreksonu sporządzane są poprzez rozkruszenie gotowego preparatu naltreksonu 50 mg lub przy użyciu czystej substancji bezpośrednio zakupionej od producenta. LDN dostępny jest w postaciach: kapsulek, tabletek, tabletek podjęzykowych, kropli podjęzykowych, zawiesin doustnych, a także kremów, a wypełniaczami użytymi do przygotowania formulacji mogą być: celuloza mikrokryształiczna, sacharoza, mannitol, *Lactobacillus acidophilus*, Loxoral®, witamina C, laktoza, korzeń imbiru, czy węglan wapnia i często to pacjent ma wpływ na to, który z nich zostanie wykorzystany [40].

Podsumowanie

Pomimo że terapia niskimi dawkami naltreksonu zyskuje dużą popularność, a w środkach masowego przekazu i w literaturze dostępne są informacje na temat jej skutecznych zastosowań w leczeniu szerokiego spektrum chorób od nowotworów, chorób autoimmunologicznych i neurodegeneracyjnych po choroby zapalne, należy z rozwagą i uwagą podejść do tych informacji oraz ocenić, które z nich mają naukowe i wiarygodne podstawy i są zgodne z duchem Evidence-Based Medicine (medycyny opartej na dowodach naukowych). Wiele stron internetowych poświęconych naltreksonowi w niskich dawkach publikuje informacje wybiórcze, mogące często wprowadzać odbiorców w błąd, rzadko korzystając z dowodów recenzowanych, dlatego też bardzo ważna jest naukowa ocena źródeł informacji.

Terapia LDN nie została jak dotąd zarejestrowana ani przez FDA, ani przez EMA w jakimkolwiek wskazaniu, co więcej LDN nie ma też zaaprobowanego zastosowania jako lek sierocy w chorobach rzadkich. Na podstawie aktualnych danych nie można jednoznacznie potwierdzić skuteczności naltreksonu w niskiej dawce, jak również bezpieczeństwa stosowania, gdyż dostępne wyniki pochodzą z krótkotrwałych badań na małych populacjach pacjentów lub opisach pojedynczych przypadków, o ograniczeniach metodologicznych. Sami badacze podkreślają, że konieczne są dalsze badania celem potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa. Istnieje konieczność przeprowadzenia długotrwałych, randomizowanych badań klinicznych na odpowiednio dużych populacjach oraz ocena ryzyka wraz z oceną długoterminowych skutków stosowania.

O ile skuteczność i bezpieczeństwo LDN zostaną potwierdzone, może to być przełomowa terapia,

Tabela 2. Przykłady recept spotykanych w polskich aptekach.

Table 2. Examples of prescriptions found in Polish pharmacies.

Rp. Naltrexoni 0,005 Lactosi q.s. M. f. pulv. D.t.d. No 20. D.s 1 x 1	Rp. Naltrexoni 0,001 Calci carbonici q.s. M. f. pulv. Dtd No 20 D.s 1 x 1
Rp. Naltrexoni 0,004 Lactosi 0,2 M. f. pulv. Dtd. No 20. D.s 1 x 1	Rp. Naltrexoni 0,003 Calci lactici q.s. M. f. pulv. Dtd No 20 D.S. 1 x 1

bardzo chętnie stosowana przez pacjentów na całym świecie ze względu na jej niewielkie koszty, dostępność, profil bezpieczeństwa oraz łatwość stosowania.

Otrzymano: 2019.11.31 · Zaakceptowano: 2019.12.18

Piśmiennictwo

1. Moor E, Wilkinson S. The Promise of Low-Dose Naltrexone Therapy. Jefferson, North Carolina, London; 2008.
2. Report of the thirty-sixth annual scientific meeting. Committee on Problems of Drug Dependence 1974. National Research Council US. Dostępny w Internecie: https://books.google.ba/books?id=pEYrAAAYAAJ&pg=PA265&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Dostęp 20.08.2019.
3. Incorporating alcohol pharmacotherapies into medical practice. A Treatment Improvement Protocol TIP 49. U.S. Department of Health and Human Services Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Substance Abuse Treatment. 2009. Dostępny w Internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64042/>. Dostęp 20.08.2019.
4. Comer S, Collins E, Kleber H, Nuwayser E, Kerrigan J, Fischman M. Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 159(4): 351–360. doi:10.1007/s002130100909.
5. Rejestr produktów leczniczych. Dostępny w Internecie: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/#results>. Dostęp 20.08.2019.
6. Załącznik nr 1. Załączniki do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (poz. 44). Dostępny w Internecie: <http://urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-5-czerwca-2019-r-w-sprawie-urzedowego-wykazu-produktow-leczniczych>. Dostęp 20.08.2019.
7. Tolian K, Vrooman B. Low-dose naltrexone (LDN) – Review of therapeutic utilization. *Medical Sciences*. 2018; 6(4). doi:10.3390/medsci6040082.
8. Sudakin D. Naltrexone: not just for opioids anymore. *Journal of Medical Toxicology*. 2016; 12(1): 71–75. doi:10.1007/s13181-015-0512-x.
9. Low-dose naltrexone. Dostępny w Internecie: <https://www.google.pl>. Dostęp 9.09.2019.
10. Bihari B. Low-dose naltrexone for normalizing immune system function. *Altern Ther Health Med*. 2013; 19(2): 56–65. Dostępny w Internecie: https://todayspractitioner.com/wp-content/uploads/2013/10/Bernard-Bihari-MD-Low-dose-Naltrexone-for-Normalizing-Immune-System-Function-atm_19_2_bihari_56_65.pdf. Dostęp 16.12.2019.
11. Bihari B. Oral Presentation at the IV International AIDS Conference 1 in Stockholm. Low Dose Naltrexone in the Treatment of Acquired Immune Deficiency Syndrome. 1988; Dostępny w Internecie: https://www.lowdosenaltrexone.org/ldn_aids_1988.htm. Dostęp 16.12.2019.
12. Orphan drugs. Dostępny w Internecie: www.orpha.net. Dostęp 09.09.2019.
13. Raknes G, Småbrekke L. A sudden and unprecedented increase in low dose naltrexone (LDN) prescribing in Norway. Patient and prescriber characteristics and dispense patterns. A drug utilization cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26(2): 136–142. doi:10.1002/pds.4110.

14. Raknes G, Småbrekke L. Low-dose naltrexone and opioid consumption: a drug utilization cohort study based on data from the norwegian prescription database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017; 26(6): 685–693. doi:10.1002/pds.420.
15. Raknes G, Småbrekke L. Changes in the consumption of antiepileptics and psychotropic medicines after starting low dose naltrexone: A nation-wide register- based controlled before-after study. *Nature. Scientific Reports*. 2019; 9:15085. doi:10.1038/s41598-019-51569-z.
16. Patten D, Schultz B, Berlau D. The safety and efficacy of Low-Dose Naltrexone in the management of chronic pain and inflammation in multiple sclerosis, fibromyalgia, Crohn's disease, and other chronic pain disorders. *Pharmacotherapy*. 2018; 38(3): 382–389. doi:10.1002/phar.2086.
17. Agrawal P. Low dose naltrexone therapy in multiple sclerosis. *Medical Hypotheses*. 2005; 64(4): 721–724. doi:10.1016/j.mehy.2004.09.024.
18. Gironi M, et al. A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14(8): 1076–1083. doi:10.1177/1352458508095828.
19. Cree B, Kornyeieva E, Goodin D. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 68(2): 145–150. doi:10.1002/ana.22006.
20. Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D, Majdinasab N, Shalbafan B. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: A randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler*. 2010; 16(8): 964–969. doi:10.1177/1352458510366857.
21. Turel A, Zagon I, McLaughlin P. Low dose naltrexone for treatment of multiple sclerosis: a retrospective chart review of safety and tolerability – Letter to the Editors. *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35(5):609–611. doi:10.1097/JCP.0000000000000373.
22. Ludwig M, Turel A, Zagon I, McLaughlin P. Long-term treatment with low dose naltrexone maintains stable health in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical*. 2016; 29: 2. doi:10.1177/2055217316672242.
23. Raknes G, Småbrekke L. Low dose naltrexone in multiple sclerosis: effects on medication use. A quasi-experimental study. *Public Library of Science*. 2017; 3; 12(11). doi:10.1371/journal.pone.0187423.
24. Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain Medicine*. 2009; 10(4): 663–672. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00613.x.
25. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(2): 529–538. doi:10.1002/art.37734.
26. Parkitny L, Younger J. Reduced pro-inflammatory cytokines after eight weeks of Low-dose naltrexone for fibromyalgia. *Biomedicines*. 2017; 18; 5(2). doi:10.3390/biomedicines5020016.
27. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clinical Rheumatol. Clin Rheumatol*. 2014; 33(4): 451–459. doi:10.1007/s10067-014-2517-2.
28. Orphan designation: for: treatment of fibromyalgia. Dostępny w Internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/naltrexone>. Dostęp 20.08.2019.
29. Smith J, Bingaman S, Ruggiero F, et al. Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(7): 2088–2097. doi:10.1007/s10620-011-1653-7.
30. Smith J, Field D, Bingaman S, Evans E, Mauger D. Safety and tolerability of low dose naltrexone therapy in childrens with moderate to severe Crohn's Disease: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47(4): 339–345. doi:10.1097/MCG.0b013e3182702f2b.
31. Zagon I, McLaughlin P. Naltrexone modulates tumor response in mice with neuroblastoma. *Science*. 1983; 12.221: 671–673. doi:10.1126/science.6867737.
32. Scott W, Dennis J, Kaminska E, Levett A, Dalgleish A. Naltrexone at low doses upregulates a unique gene expression not seen with normal doses: Implications for its use in cancer therapy. *Int J Oncol*. 2016; 49(2): 793–802. doi:10.3892/ijo.2016.3567.
33. Li Z, You Y, Griffin N, Feng J, Shan F. Low-dose naltrexone (LDN): A promising treatment in immune-related diseases and cancer therapy. *International Immunopharmacology*. 2018; 61: 178–184. doi:10.1016/j.intimp.2018.05.020.
34. Berkson B, Riera F. The long-term survival of a patient with stage IV renal cell carcinoma following an integrative treatment approach including the intravenous α -lipoic acid/low-dose naltrexone protocol – case study. *Integrative Cancer Therapies*. 2018; 17(3): 986–993. doi:10.1177/1534735417747984.
35. Frech T, Novak K, Revelo M, et al. Low-dose naltrexone for pruritus in systemic sclerosis. *International Journal of Rheumatology*. 2011; 804296. doi:10.1155/2011/804296.
36. Strazzulla L, Avila L, Lo Sicco K, Shapiro J. Abstract: Novel treatment using low-dose naltrexone for lichen planopilaris. *Journal Drugs Dermatology*. 2017; 16:1140–1142. Dostępny w Internecie: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961617P1140X>. Dostęp 20.08.2019.
37. Ibrahim O, Hogan S, Vij A, Fernande A. Low-dose naltrexone treatment of familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *JAMA Dermatol*. 2017; 153(10): 1015–1017. doi:10.1001/jamadermatol.2017.2445.
38. Lee B, Elston D. MD. The uses of naltrexone in dermatologic conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(6): 1746–1752. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.031.
39. Lie M, Van der Giessen J, Fuhler G, De Lima A, Peppelenbosch M, Van der Ent C, Van der Woude C. Low dose naltrexone for induction of remission in inflammatory bowel disease patients. *Journal of Translational Medicine*. 2018; 16: 55. doi:10.1186/s12967-018-1427-5.
40. Care first specialty pharmacy. Dostępny w Internecie: <https://www.cfspharmacy.pharmacy/human-medicine/low-dose-naltrexone>. Dostęp 11.09.2019.