



NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

E. VIŠŇOVSKÝ

ADDICT spol. s r. o, Nitra
Garant: MUDr. Eduard Višňovský

S ú h r n

Naltrexón sa používa v liečbe závislosti od alkoholu v dávkach 50 mg naltrexóniumchloridu denne (v USA aj v liečbe závislosti od opioidov, orálne aj injekčne), v kombinácii s bupropiónom pri liečbe obezity. V nízkych dávkach (1-5 mg denne) sa špecificky viaže na TLR-4 receptory, kde pôsobí antagonisticky. Pôsobí protizápalovo prostredníctvom buniek mikroglie. Jeho nízke dávky redukujú syntézu faktoru nekrózy nádoru (TNF)- α a interferónu- β . Nízkodávkový naltrexón (LDN) je modulárnym nástrojom neuroimunitnej osi, tá interferuje s neuroendokrinnou osou. Prechodne sa zvyšuje signalizácia opioidového rastového faktoru (OGFr). LDN pôsobí stereoselektívne. Podaním (+) – naltrexónu nie je zasiahnutá opioidná signalizácia, ale iba TLR-4 signalizácia. Je prínosom pri liečbe fibromyalgie, Crohnovej choroby, sklerózy multiplex, tumorov, pri chronickom benígnom pemphigu (Hailey-Hailey disease) aj Gulf War Illness. Ultránízke dávky naltrexónu (ULDN) sú nižšie ako 1 μ g. Analgetický efekt sprostredkováva druhý posol filamín A. Využíva sa hlavne v postoperačnej kontrole analgézie. Dávky medzi 1 μ g a 1 mg sú veľmi nízke dávky naltrexónu (VLDN). Sú efektívne ako „add on“ pri metadónovej udržiavacej liečbe.

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

Klíčové slová: nízke dávky naltrexónu – D-naltrexón – L-naltrexón – TLR-4 – filamín A – OGFr

E. Višňovský: LOW-DOSE NALTREXONE

S u m m a r y

Naltrexone is used in the treatment of alcohol dependence in doses of 50 mg naltrexone hydrochloride per day (in the USA also in the treatment of opioid dependence, both oral and injectable), in combination with bupropion in the treatment of obesity. In low doses (1-5 mg per day) it specifically binds to TLR-4 receptors, where it acts antagonistically. It has an anti-inflammatory effect through microglia cells. Its low doses reduce the synthesis of tumor necrosis factor (TNF)- α and interferon- β . Low-dose naltrexone (LDN) is a modulating tool of the neuroimmune axis, which interferes with the neuroendocrine axis. Opioid growth factor (OGFr) signaling is transiently increased. LDN acts stereoselectively. Administration of (+) -naltrexone does not affect opioid signaling, but only TLR-4 signaling. It is beneficial in the treatment of fibromyalgia, Crohn's disease, multiple sclerosis, tumors, chronic benign pemphigus (Hailey-Hailey disease) and Gulf War Illness. Ultra-low doses of naltrexone (ULDN) are less than 1 μ g. The analgesic effect is mediated by the second messenger filamin A. It is mainly used in postoperative control of analgesia. Doses between 1 μ g and 1 mg are very low doses of naltrexone (VLDN), which has been used as adjunct treatment for boosting tolerability of opioid-weaning methadon taper.

Key words: Low-dose naltrexone – D-naltrexone – L-naltrexone – TLR-4 – filamin A (FLNA)

Úvod

Naltrexón (obr.1) je derivát morfinu. Bol syntetizovaný v roku 1963. V našich podmienkach sa štandardne používa v liečbe alkoholovej závislosti v dávke 50 mg na deň. Je to kompetitívny antagonist a μ -opioidových receptorov (MOR) a menej potentný antagonist a δ a κ receptorov (Barrios de Tomasi a Juárez-González, 2007). Biologický polčas má 4 hodiny. Hlavným metabolitom je 6 β -naltrexol s polčasom 13 hodín. Používa sa ako antiadik-

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

tívum vo forme naltrexón hydrochloridu. K záujmu o neštandardné (nízkodávkové podávanie) autora viedla zaujímavá skúsenosť s dvoma závislými pacientmi (jeden s morbus Crohn a druhý so psoriázou). Obaja totiž ako alkoholovo závislí boli medikovaní štandardnými dávkami naltrexónu, ktoré si však svojvoľne (jeden pre nežiaduce účinky, jeden pre vlastnú nízku hmotnosť) postupne redukovali až na dávky veľmi podobné tým nízkodávkovým (približne 12,5 mg a menej). Bez zmeny farmakoterapie ich základného somatického ochorenia imunológom sa po približne mesiaci ich somatický stav začal prevratne zlepšovať. Kým klasické opioidné receptory sú selektívne pre (-) – opioidné izoméry, Toll-like receptory 4 (TLR-4) nie sú. Preto použitím (+) – naltrexónu nie je ovplyvnená signalizácia súvisiaca s opioidmi, ale iba TLR 4, čo je stereoselektivita účinná v klinickej praxi (Wang a kol., 2016)

Využitie štandardných dávok naltrexónu

Naltrexón sa využíva na Slovensku ako antiadiktívum, je súčasťou komplexnej liečby závislosti od alkoholu. V USA je registrovaný aj na liečbu opioidnej závislosti, čo u nás chýba a podáva sa aj vo forme prolongovane pôsobiacich injekcií. Redukuje okrem iného prahunutie po alkohole. Podáva sa denne obvyčajne ráno jedna 50 mg tableta. Je potrebné ho podávať po obdobie jedného roka. Vzhľadom k tomu, že je silný opioidový antagonist, je potrebné pred iniciáciou liečby toxikologické vyšetrenie, s cieľom vylúčiť aktívne užívanie opioidov. Alternatívou je naloxónový test. Naltrexón je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým hepatálnym poškodením, ako aj s poškodením obličiek.

V USA sa aplikuje aj jeho injekčná depotná forma – podáva sa raz za 4 týždne v dávkach 190 mg, respektíve 380 mg s evidentným benefitom oproti perorálnemu podaniu. V štúdií Garbutta (Garbutta a kol., 2005) viac než 600 dospelých alkoholovo závislých dostávalo po obdobie 6 mesiacov injekcie – dlhodobo pôsobiaci naltrexón 380 mg, 190 mg, respektíve placebo. Injekcie aj medikácia boli dobre tolerované. V porovnaní s placebom 380 mg LAN (*long acting naltrexon*) redukoval o 25 % množstvo dní s ťažkým pitím. Bol zistený výrazný vplyv u mužov (až 48 % redukcia dní ťažkého pitia). LAN podávaný v dávkach 190 mg redukoval o 17 % ťažké pitie. Adherencia pri LAN sa javí ako lepšia (Gastfriend, 2011). Iná možnosť ako zvýšiť efekt naltrexónu je jeho kombinácia s akamprosátom.

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

Štúdia COMBINE (rozsiahla placebom kontrolovaná štúdia, ktorá porovnávala naltrexón, akamprosát a ich kombináciu v kombinácii so psychoterapiou, využívala typológiu podľa Babora) vo svojej neskoršej analýze dát prispela k názoru, že efekt liečby naltrexónom u ťažko alkoholovo závislých bol limitovaný iba na typ „A“ alkoholovo závislých podľa Baborovej typológie – teda s neskorším nástupom ochorenia (po 25 roku), ako aj nižšími rizikovými faktormi v detstve pre konzum alkoholu (Bogenschutz a kol., 2009).

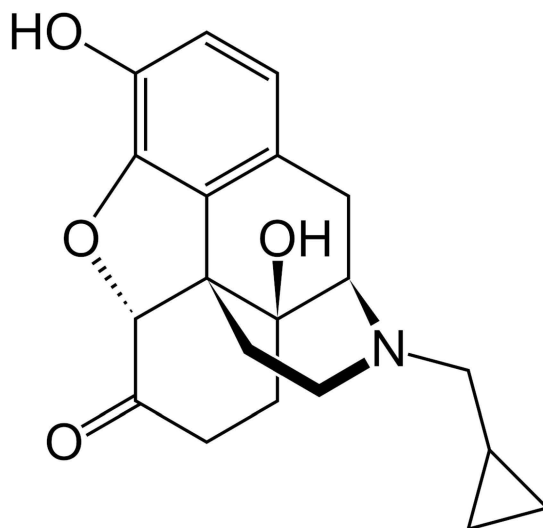
Naltrexón kombinovaný s bupropiónom (naltrexóniumchlorid a bupropióniumchlorid v pomere 8/90 mg) sa aplikuje na liečbu obezity (preparát Misymba). Predpokladá sa, že inhibuje tvorbu neuropeptidu Y, čím sa moduluje centrálna melanokortínová dráha, a teda dochádza k redukcii chuti na jedlo a ku zníženému pocitu odmeny po jedle. Táto istá kombinácia liečiv bola vo výskume liečby nikotínovej závislosti a patologického hráčstva (Grant et al., 2008).

V niektorých krajinách (Rusko, Srbsko) sa podáva naltrexón už dlhšiu dobu vo forme implantátov u opioidovo závislých, ale v našej klinickej praxi sa v minulosti objavili aj dve pacientky z bývalého ZSSR, ktorým boli tiež tieto implantáty aplikované v indikácii alkoholovej závislosti. V Srbsku figuruje klinika Vorobjev, ktorá sa implantátom venuje. V Nórsku sa zameral na hodnotenie liečby naltrexónovými implantátmi napríklad Kunø (Kunø a kol., 2009). Podkožný implantát s obsahom 3,3 g naltrexónu v liečbe opioidovej závislosti sa javí terapeuticky ako účinnejší oproti tým s 2,2 a 1,1 g obsahom naltrexónu (Ngo a kol., 2008).

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

Obrázok 1.

Chemická štruktúra naltrexónu



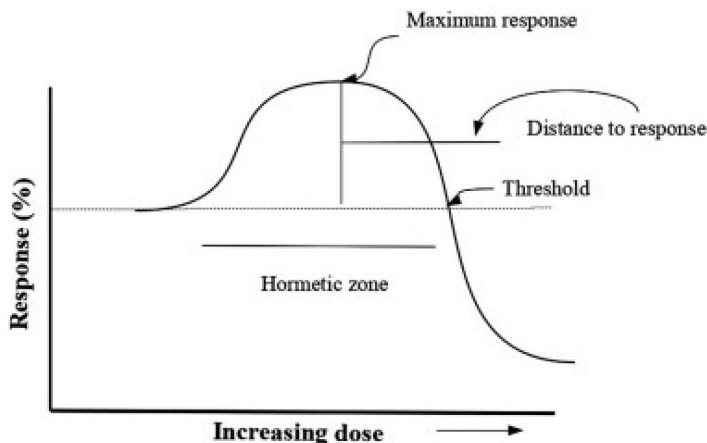
Horméza

Horméza (z gréckeho *hórmesis* = posilniť, vzbudzovať, vzrušovať, aktívovať i excitovať) je názov pre hypotézu o priaznivom pôsobení miernej záťaže (stresu, toxických látok, radiácie, fyzickej námahy) na živé organizmy aj človeka. Štúdium hormézy je na hranici biológie, toxikológie a medicíny. *Hormetický efekt* alebo *hormetická reakcia* označuje pozitívnu reakciu organizmu na látky, ktoré vo väčšom množstve spôsobujú závažné poškodenia (obr. 2). Hormetický efekt býva vnímaný ako stimulácia nízkou dávkou a inhibícia vysokou dávkou (Rodricks, 2003). Hypotézu hormézy po prvýkrát sformuloval pruský farmakológ Hugo Schulz v roku 1888. Zistil, že nízke dávky dezinfekčných činidiel na báze ortuti urýchľujú rast kvasiniek. So psychiatrom Rudolphom Arndtom, ktorý mal podobné skúsenosti, následne sformulovali *Arndtovo-Schulzovo pravidlo*: „Nízke dávky sú stimulujúce, stredné inhibičné, vysoké smrtiace“. Hypotéza hormézy živorila mnoho rokov na pokraji vedy, kým americký biológ Thomas D. Luckey v roku 1945 zistil, že dobytok kŕmený antibiotikami rýchlejšie priberá na hmotnosti. Dnešný názov horméza pochádza z roku 1943 z práce Southama a Ehrlicha, ktorí popisali, že malé dávky toxického extraktu z dreva stromov sekvojí stimulujú množenie ich hubových škodcov (Southam, Ehrlich, 1942).

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

Toxikológ Edward J. Calabrese (University of Massachusetts) v roku 1976 zistil, že malé dávky herbicídov stimulujú rast mäty. Príkladom horméz je alkoholová horméza, radiačná horméza či mitochondriálna horméza (mitohorméza). Poslednú spomínanú napríklad vystihuje fakt, že mierne farmakologické preťaženie alebo naopak utlmenie metabolizmu mitochondrií je sprevádzané zvýšenou produkciou voľných radikálov.

Obrázok 2. Hormetický efekt podľa Calabrese, 2013



Legenda: Horméza sa považuje za schopnosť biologických systémov reagovať na nízke vystavenie environmentálnym stresorom stimuláciou reprodukcie a fenotypovou adaptáciou, ktorá vedie k tolerancii.

Hormetická zóna: región homeostázy; Maximum response: maximálna odpoveď.

Threshold: prah prechodu do negatívnej odpovede.

Neštandardné dávky naltrexónu

Pôsobenie naltrexónu v nižších (odlišných) dávkach, než sa využíva v adiktológii, prebieha iným mechanizmom, podobne aj účinok farmaka sa

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

líši od antiadiktívneho. Rozlišujeme tri rozsahy nízkodávkovej aplikácie: nízkodávková (dávky 1 – 5 mg), veľmi nízkodávková (dávky 0,001 mg – 1 mg) a ultranízkodávková (dávky menej než 0,001 mg). Mechanizmus účinku a klinické využitie jednotlivých dávkových rozsahov naltrexónu sú spracované v tab. 1.

Tabuľka 1. Mechanizmus pôsobenia a klinické využitie v závislosti od rozličných dávok naltrexónu

Dávkovanie	Špecifický mechanizmus účinku	Klinické využitie
Štandardné (50 -100 mg)	Antagonizmus opioidových receptorov	Alkoholová a opioidová závislosť
Nízkodávkové (1-5 mg)	Antagonizmus TLR 4 receptorov, antagonizmus OGF α (<i>opioid growth factor</i>)	Fibromyalgia, sclerosis multiplex
Veľmi nízkodávkové (0,001 mg – 1 mg)	Pravdepodobne rovnaký ako u nízkodávkového	<i>Add-on</i> k udržiavacej metadónovej liečbe
Ultra nízkodávkové < 0,001 mg)	Väzba na vysokoafinitné väzobné miesto filamínu A (FLNA) a redukcia GS couplingu spojeného s μ -opioidovým receptorom	Potenciácia opioidovej analgézie

Nízkodávkový naltrexón (LDN).

Za nízke dávky naltrexónu sa považujú dávky od 1 do 5 mg. V tomto dávkovaní pôsobí naltrexón ako gliálny modulátor (Younger a kol., 2014). Špecificky sa viaže na Toll-like receptor 4 (TLR-4), kde pôsobí antagonistic-ky (Wang a kol., 2016). TLR-4 signalizácia predstavuje primárnu odpoveď myeloidnej diferenciácie 88 (MyD88) a toll-interleukínového receptora (TIR)

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

indukujúceho interferón β (TRIF), pričom oba vedú k tvorbe zápalových produktov ako je interleukín (IL)-1, tumor nekrotizujúci faktor (TNF)- α , interferónu β a oxid dusnatý (Okun a kol., 2011). Nízke dávky naltrexónu narúšajú úsek TRIF v signalizačnej kaskáde, čím redukujú syntézu (TNF)- α a interferónu β . LDN sa preto nazýva aj gliálny atenuátor (Chopra a kol., 2013).

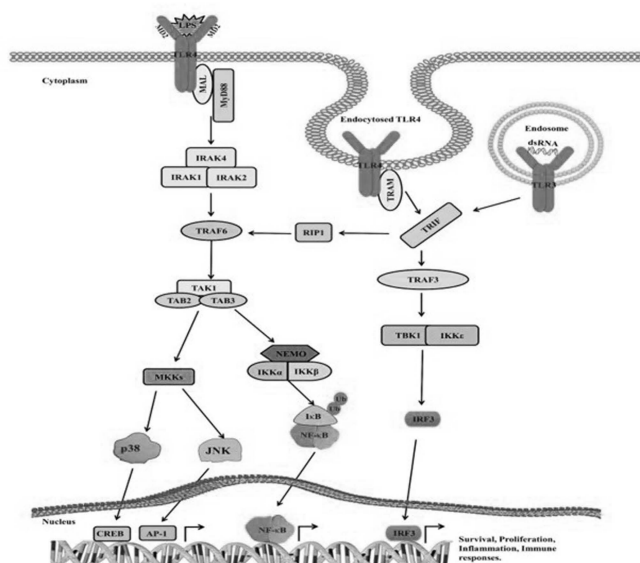
Kým klasický účinok naltrexónu sa stále riadi tradičnou krivkou závislosti účinku od dávky, pri LDN sa tento mechanizmus účinku ukazuje ako menej dôležitý. Naopak, namiesto vyvolania permanentnej blokády opioidných receptorov štandardným dávkovaním, nízkodávková aplikácia vyvolá ich prechodnú blokádu (Janković, Radulović, 1992; Rahn a kol., 2011). Tým sa otvára pre LDN perspektíva modulačného nástroja neuroimunitnej osi (McCusker a kol., 2013), prelína sa ďalej s neuroendokrinnou osou a vytvára križovatku medzi CNS a zvyškom tela (obr. 3). Upregulácia endogénneho opioidného systému sa prejavuje zvyšovaním hladín endorfínu a met-enkefalínu (opioidný rastový faktor – OGF α), zvyšuje sa expresia μ a δ opioidných receptorov. Teda vyššia reaktivita imunitných buniek a redukcia rastu rakovinových buniek sú sprostredkované zvýšením signalizácie OGF α (Rogosnitzky a kol., 2013; Donahue a kol., 2011). Trvalá blokáda OGF α vedie ku zvýšenému bunkovému rastu, čo je neželateľné v prípade nádorov, experimentálne však využívané na hojenie rán alebo rohovky (McLaughlin a kol., 2015). Kým klasické opioidné receptory sú selektívne pre (-) – opioidné izoméry, TLR 4 receptory nie sú (Wang a kol., 2016). Teda použitím (+) – naltrexónu by nebola ovplyvnená signalizácia súvisiaca s opioidmi, ale výlučne signalizácia TLR 4. Stereoselektívne zacielenie by umožnilo hodnotenie konkrétnejšieho mechanizmu činku v klinických podmienkach. Je prínosom pri liečbe fibromyálgie, Crohnovej choroby, sklerózy multiplex, tumorov, pri chronickom benígnom pemphigu (*Hailey-Hailey disease*) aj *Gulf War Illness* (Bolton, Chapman, Van Marwijk, 2020).

Za objavenie klinického účinku nízkych dávok naltrexónu (LDN) možno vďačiť Dr. Bernardovi Biharimu (* 1913, † 2010). Objavil potenciál LDN u imunokompromitovaných pacientov s HIV/AIDS v *Downstate Medical Center* v New Yorku v rokoch 1985 – 1986 (Bihari, 2013). Bihari zistil, že ideálna je krátka prechodná blokáda endorfínového receptora medzi 21:00 hodinou a 3:00 hodinou v noci. Následná *rebound* stimulácia na nasledujúci deň zvýšila hladinu β -endorfínu 3-4 krát a hladinu enkefalínu 12-15 krát. Teda intermitentná receptorová blokáda viedla k redukcii bunkovej proli-

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

ferácie a k ovplyvneniu autoimunitných ochorení a rakoviny (Smith a kol., 2007). Namiesto permanentnej blokády prechodná blokáda opioidných receptorov je modulačným nástrojom neuroimunitnej osi, čím dochádza k želanej upregulácii opioidného systému a ku zvýšeniu expresie receptorov OGFr (Younger a kol., 2014). V praxi rozvinuli výskum LDN Dr. Ian Zagon a Dr. Patricia Mc Lachnan z Pensylvánie. V *Penn State Cancer Institute* aplikovali LDN v dávkach nižších ako desatina štandardných. Väčšina štúdií využívala naltrexón v dávkach priemerne 4,5 mg (rozsah 0,001 až 16 mg). LDN sa viaže na opioidné receptory do 1 hodiny a blokáda trvá 4 – 6 hodín, čo vedie k analgetickému a protizápalovému efektu.

Obrázok 3. Kaskáda premien vedúca k imunitnej odpovedi; imuno-neuronálne prepojenie podľa McCusker a Kelley (2013)



Veľmi nízke dávky naltrexónu (VLDN)

Výskumné skupiny pod vedením Dr. Mannelliho používali výlučne veľmi nízke dávky naltrexónu. Volili dávky buď 0,125 mg, alebo 0,250 mg naltrexónu. Obe randomizované, dvojito zaslepené štúdie (Manelli a kol., 2009; Mannelli a kol., 2009) zahŕňali závislých od opioidov. Tí boli zaradení do

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

programu 6 týždňového vysadzovania metadónu za súčasného užívania placebo alebo VLDN. Kombinácia metadónu + VLDN v oboch dávkach oproti placebo výrazne redukovala odvykacie príznaky, craving, ako aj zlepšila adherenciu v ambulantnej liečbe v prvom týždni sledovania.

V tom istom dizajne štúdie so 174 pacientmi (85 ju ukončilo) sa VLDN porovnával s nízkou dávkou klonidínu a placebom. VLDN vyšiel ako oveľa efektívnejší v redukcii odvykacích symptómov v porovnaní s klonidínom a placebom (Mannelli a kol., 2012). Takisto VLDN zmiernoval odvykacie príznaky spojené s detoxifikáciou nikotínu a v kombinácii s nízkymi dávkami klonidínu významne redukoval prahuntie po nikotíne (Mannelli a kol., 2013). Podobne sa liečba VLDN ukázala ako efektívna v redukcii užívaného buprenorfínu s cieľom pripraviť subjekty na podávanie intramuskulárneho 380 mg naltrexónu s predĺženým uvoľňovaním.

Ultra nízke dávky naltrexónu (ULDN).

Ultra nízke dávkovanie naltrexónu predstavujú dávky menej ako 1 μg množstva liečiva.

Mechanizmus pôsobenia takýchto ultra nízkych dávok súvisí s bimodálnou bunkovou reaktivitou na opioidy. Okrem inhibičnej reakcie spojenej s G_i (G – inhibičný proteín) indukujú aj menej zjavnú stimulačnú odpoveď spojenú s G_s (G – stimulačný proteín) (Shen a Crain, 1989). Ak sa používajú malé dávky opioidných agonistov, stimulačná odpoveď sa vylúči, inak sa stabilne zvyšuje s chronickou stimuláciou μ receptorov (MOR). Odpoveď pri aktivácii G_s sa manifestuje kaskádou: predĺženie akčného potenciálu, hyperalgiezia, tolerancia a závislosť. Rozhodujúcim elementom sprostredkujúcim informáciu druhého posla MOR receptora je proteínové vlákno filamín A (FLNA) (Burns a Wang, 2010). Filamín A (alfa) je hlavnou izoformou filamínu – proteínu, ktorý sa okrem jeho iných funkcií viaže na aktín a stabilizuje jeho trojrozmernú štruktúru. Reguluje reorganizáciu aktínového cytoskeletu interakciou s integrínmi. Jeho gén je umiestnený na ľudskom X chromozóme. Filamín A obsahuje vysokoafinitné väzobné miesto pre naloxón a naltrexón (3,94 pM). Keď dôjde k takejto väzbe, je G_s väzba oslabená a prevažuje odpoveď spojená s G_i jednotkou, tým sa zosilňujú analgetické účinky opioidov a nežiadúce účinky sú zmiernené. Avšak FLNA obsahuje aj nízkoafinitné väzobné miesto pre opioidných antagonistov (834 pM). Ak sú teda obe väzobné miesta nasýtené, priaznivý profil signalizácie μ -opioid-

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

ného receptora je zrušený. Tieto afinitné miesta vlastne určujú rozsah, v ktorom môže byť ULDN klinicky relevantný pri posilňovaní odpovedí na agonizmus MOR receptora. Vypočítaný rozsah koncentrácie pre naltrexón predstavuje 1,3 až 272,9 pg/ml. Jedným z prvých klinických úspechov ULDN bol popísaný u pacientky v terminálnom štádiu rakoviny a závažnom neliečiteľnom svrbení pri cholestáze. Funkčné zlepšenie nastalo po zavedení 0,2 mg naloxónu v 24 hodinovej kontinuálnej intravenóznei infúzii, pričom skóre svrbenia kleslo z 9/10 na 0-2/10. Táto infúzia neznížila paralelnú analgéziu buprenorfínom a dokonca zlepšila psychický stav ovplyvnený vysokým dávkovaním opioidov. Kombinácia oxykodónu a 2 µg naltrexónu sa ukázala ako najvhodnejšia napríklad v dvojito zaslepenej randomizovanej klinickej štúdii zahŕňajúcej 719 pacientov s chronickými bolesťami chrbta. Pacienti tejto skupiny hlásili najmenej nežiadúcich účinkov súvisiacich s užívaním opioidov ako sú zápcha, somnolencia, svrbenie. Podobne táto skupina mala najmenej často sa vyskytujúce odvykacie príznaky po vysadení opioidu (Webster a kol., 2006). Prehľad klinických skúseností s ULDN ukazuje tab. 2.

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

Tabuľka 2. Prehľad klinických skúseností s ultra nízkymi dávkami naloxónu/naltrexónu podľa Toljan a Vrooman, 2018

Syndróm/model	Typ štúdia (počet probandov)	Pozorované výsledky	Autor
Cholestatický pruritus	Kazuistika (1)	Zmiernenie svrbenia a zlepšenie duševného stavu napriek súčasnej liečbe opioidmi	Zylicz a kol., 2005
Artróza	Randomizovaná kontrolovaná štúdia fázy II (362)	Pridanie 2 µg naltrexónu k súčasnej liečbe opioidmi poskytuje väčšiu analgéziu Vysoká miera predčasného ukončenia liečby v dôsledku vedľajších účinkov opioidov	Chindalore a kol., 2005
Bolesť krížov	Randomizovaná kontrolovaná štúdia fázy III (719)	Pridanie 2 µg naltrexónu k liečbe opioidmi poskytuje priaznivejšiu odpoveď a znižuje vedľajšie účinky Vysoká miera predčasného ukončenia účasti vylúčila ďalšiu aplikáciu	Webster a kol., 2006
Blokáda axilárneho brachiálneho plexu	Randomizovaná kontrolovaná štúdia (112)	Nástup času na motorickú a senzorickú blokádu bol dlhší s ďalšími 100 ng naloxónu Pridaný naloxón predlžuje motorickú blokádu a analgéziu	Movafegh a kol., 2009

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

Buprenorfínová antinocicepcia u zdravých osôb	Dvojito zaslepená <i>crossover</i> štúdia (10)	Aplikácia buprenorfínu s naloxónom v pomere 166:1 zvyšuje toleranciu voči presorovému testu za studena	Hay a kol., 2011
Pooperačná kontrola bolesti po kolorektálnom chirurgickom zákroku	Randomizovaná kontrolovaná štúdia (72)	Pridanie 0,25 µg/kg/h naloxónu počas operácie a po operácii znížilo spotrebu opioidov, skrátilo dĺžku pobytu a urýchlilo zotavenie funkcie čriev	Xiao a kol., 2015
Pooperačná kontrola bolesti po bedrovej discektómii	Randomizovaná kontrolovaná štúdia (80)	Pridanie 0,25 µg/kg/h naloxónu počas prvých 24 hodín po operácii znížilo spotrebu opioidov a vedľajšie účinky	Firouzian a kol., 2016

Záver

Hoci je v našej praxi naltrexón známou molekulou, s ktorou sa denne stretávame, je dobré pripomenúť aj jeho úplne odlišnú rolu, ktorá sa odvíja od jeho dávkovania. Efekt pôsobenia a farmakodynamika naltrexónu sú teda závislé od dávky. Pri nízkych dávkach sa opiera jeho pôsobenie o hormetický efekt. Je dobré pripomenúť stereoselektivitu naltrexónu a odlišnosť pôsobenia jeho izomérov. Štandardné dávky využívame v liečbe závislostí a primárne ide o kompetitívny antagonizmus μ -opioidných receptorov i menej intenzívny antagonizmus iných opioidných receptorov. Nízke dávky pôsobia úplne inak (antagonizujú okrem iného TLR 4 receptory), čím okrem iného naltrexón pôsobí ako gliálny modulátor a atenuátor, dominuje jeho protizápalové a antiproliferačné poslanie. Ukazuje sa, že prechodná nízko-dávková blokáda opioidných receptorov synonymizuje modulačný nástroj neuroimunitnej osi (Lutz, Kieffer, 2013). Naltrexón ako racemická zmes lavo- a pravo- točivých izomérov sám o sebe nemusí veľa vypovedať o jeho všeobecnom pôsobení. Kým (-) – naltrexón antagonizuje opioidné receptory

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

a nízkodávkovou prechodnou blokádou opioidov a s následným *rebound* fenoménom má priaznivý efekt pre imunitný systém, (+) – naltrexón pôsobí na TLR-4 receptory, a teda inhibuje mikrogliu redukciou proinflatórných cytokinínov, substancie P a oxidu dusnatého. Ultranížke dávky sú používané ako posilnenie opioidnej analgézie s úplne iným mechanizmom účinku (väzbou na vysokoafinitné väzobné miesto filamínu A, pričom redukujú G_s coupling). Veľmi nížke dávky sú uplatniteľné ako *add on* terapia pri metadónovej udržiavacej liečbe, ale pomáhajú aj pri jej postupnom vysadzovaní a redukujú craving i odvykáciu symptomatiku. V USA už tradične každoročne prebieha konferencia o nízkych dávkach naltrexónu.

Poznámka:

Žiaden deklarovateľný potenciálny konflikt záujmov vo vzťahu k tejto publikácii.

L i t e r a t ú r a

- Barrios de Tomasi, E. – Juárez-González, J.: Opioid antagonists and alcohol consumption. *Rev. Neurol.*, 45, 2007, s. 155 – 162
- Bihari, B.: Low-dose naltrexone for normalizing immune system function. *Altern. Ther. Health Med.*, 19, 2013, s. 56 – 65
- Bolton, M. J. – Chapman, B. P. – Van Marwijk, H.: Low-dose naltrexone as a treatment for chronic fatigue syndrome [online]. *BMJ Case Rep*, 2020. [cit: 2022-11-22] Dostupné na internete: <https://casereports.bmj.com/content/13/1/e232502>
- Bogenschutz, M. P. – Scott Tonigan, J. – Pettinati, H. M.: Effects of alcoholism typology on response to naltrexone in the COMBINE study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 33, 2009, s. 10 – 18
- Burns, L. – Wang H.: PTI-609: A Novel Analgesic that Binds Filamin A to Control Opioid Signaling. *Recent Pat. CNS Drug Discov*, 5, 2010, s. 210 – 220
- Calabrese, E. J.: Hormetic mechanisms. *Crit. Rev. Toxicol.*, 43, 2013, s. 580 – 606
- Donahue, R. N. – McLaughlin, P. J. – Zagon I. S.: Low-dose naltrexone targets the opioid growth factor-opioid growth factor receptor pathway to inhibit cell proliferation: Mechanistic evidence from a tissue culture model. *Exp. Biol. Med.*, 236, 2011, s. 1036 – 1050
- Garbutt, J. C. – Kranzler, H. R. – O'Malley, S. S. – Gastfriend, D. R. – Pettinati, H. M. – Silverman, B. L. et al.: Vivitrex Study Group, 2005. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*, 293, 2005, 1617 – 1625

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKÁCH

- Gastfriend, D. R.*: Intramuscular extended-release naltrexone: current evidence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1216, 2011, s. 144 – 166
- Grant, J. E – Kim, S. W. – Hartman, B. K.*: A double-blind, placebo-controlled study of the opiate antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling urges. *J. Clin. Psychiatry*, 69, 2008, s 783 – 789
- Chopra, P. – Cooper, M. S.*: Treatment of complex regional pain syndrome (CRPS) using low dose naltrexone (LDN). *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 8, 2013, s. 470 – 476
- Janković, B. D. – Radulović, J.*: Enkephalins, brain and immunity: Modulation of immune responses by methionine-enkephalin injected into the cerebral cavity. *Int. J. Neurosci.*, 67, 1992, s. 241 – 270
- Kunøe, N. – Lobmaier, P. – Vederhus, J. K. – Hjerkin, B. – Hegstad, S. – Gossop, M. et al.*: Naltrexone implants after in-patient treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, 194, 2009, s. 541 – 546
- Lutz, P. E. – Kieffer, B. L.*: Opioid receptors: Distinct roles in mood disorders. *Trends Neurosci.*, 36, 2013, s. 195 – 206
- Mannelli, P. – Patkar, A. A. – Peindl, K. – Gottheil, E. – Wu, L.-T. – Gorelick, D. A.*: Early Outcomes Following Low Dose Naltrexone Enhancement of Opioid Detoxification. *Am. J. Addict.* 18, 2009, s.109 – 116
- Mannelli, P. – Patkar, A. A. – Peindl, K. – Gorelick, D. A. – Wu L.-T – Gottheil, E.*: Very low dose naltrexone addition in opioid detoxification: A randomized, controlled trial. *Addict. Biol.*, 14, 2009, s. 204 – 213
- Mannelli, P. – Peindl, K. – Wu, L. T. – Patkar, A. A. – Gorelick, D. A.*: The combination very low-dose naltrexone-clonidine in the management of opioid withdrawal. *Am. J. Drug Alcohol. Abuse*, 38, 2012, s. 200 – 205
- Mannelli, P. – Wu, L. T. – Peindl, K. S. – Gorelick, D. A.*: Smoking and opioid detoxification: Behavioral changes and response to treatment. *Nicotine Tob. Res.* 15, 2013, s. 1705 – 1713
- McCusker, R. H. – Kelley, K. W.*: Immune-neural connections: How the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J. Exp. Biol.*, 216, 2013, s. 84 – 98
- McLaughlin, P. J. – Zagon, I. S.*: Duration of opioid receptor blockade determines biotherapeutic response. *Biochem. Pharmacol.*, 97, 2015, s. 236 – 246
- Ngo, H. T. T. – Arnold-Reed, D. E. – Hansson, R. C. – Tait, R. J. – Hulse, G. K.*: Blood naltrexone levels over time following naltrexone implant. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32, 2008, s. 23 – 28
- Okun, E. – Griffioen, K. J. – Mattson, M. P.*: Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease. *Trends Neurosci.*, 34, 2011, s. 269 – 281
- Rahn, K. A. – McLaughlin, P. J. – Zagon, I. S.*: Prevention and diminished expres-

E. VIŠŇOVSKÝ / NALTREXÓN V NÍZKYCH DÁVKACH

- sion of experimental autoimmune encephalomyelitis by low dose naltrexone (LDN) or opioid growth factor (OGF) for an extended period: Therapeutic implications for multiple sclerosis. *Brain Res.*, 1381, 2011, s. 243 – 253
- Rodricks, J. V.*: Hormesis and Toxicological Risk Assessment. *Toxicological Sciences*, 71, 2003, 2, s. 134 – 136
- Rogosnitzky, M. – Finegold, M. J. – McLaughlin, P. J. – Zagon, I. S.*: Opioid growth factor (OGF) for hepatoblastoma: A novel non-toxic treatment. *Investig. New Drugs.*, 31, 2013, s. 1066 – 1070
- Shen, K. F. – Crain, S. M.*: Dual opioid modulation of the action potential duration of mouse dorsal root ganglion neurons in culture. *Brain Res.*, 491, 1989, s. 227 – 242
- Smith, J. P. – Stock, H. – Bingaman, S. V – Mauger, D. – Rogosnitzky, M. – Zagon, I. S.*: Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.*, 102, 2007, 4, s. 20 – 28
- Southam, C. M. – Ehrlich, J.*: Effects of extract of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopath* 33, 1943, 6, s. 517 – 524
- Toljan, K. – Vrooman, B.* Low-Dose Naltrexone (LDN)-Review of Therapeutic Utilization. *Med Sci*, 6, 2018, 4, s. 82
- Younger, J. – Parkitny, L. – McLain, D.*: The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin. Rheumatol.*, 33, 2014, s. 451 – 459
- Wang, X. – Zhang, Y. – Peng, Y. – Hutchinson, M. R. – Rice, K. C. – Yin, H. et al.*: Pharmacological characterization of the opioid inactive isomers (+)-naltrexone and (+)-naloxone as antagonists of toll-like receptor 4. *Br. J. Pharmacol.*, 173, 2016, s. 856 – 869
- Webster, L. R. – Butera, P. G. – Moran, L. V. – Wu, N., Burns, L. H. – Friedmann, N.*: Oxytrex Minimizes Physical Dependence While Providing Effective Analgesia: A Randomized Controlled Trial in Low Back Pain. *J. Pain.*, 7, 2006, s. 937 – 946

Doručené do redakcie: 12. 11. 2022

Prijaté na publikovanie: 22. 11. 2022

Adresa autora: MUDr. Eduard Višňovský
ADDICT spol. s r. o, Nitra
Krčméryho 822/5, 949 01 Nitra
eduard.visnovsky@post.sk