Wywiad z dr Agrawal o konieczności przeprowadzenia prób LDN na SM
Dodane przez admin :: October 03 2005 - 18:50:34

Konieczność przeprowadzenia prób LDN, jako ewentualnej terapii leczenia stwardnienia rozsianego

Wywiad z dr Yash Agrawal, M.D.,PH.D., University of Iowa

Boston Cure Project, January 2005

W ciągu długiego okresu cierpienia pacjentów na stwardnienie rozsiane, różne opcje leczenia zostały zbadane. Niektóre z nich okazały się efektywniejsze niż inne w zmniejszaniu częstości i surowości okresowych rzutów, choć żadna z nich nie okazała się skuteczna w długoterminowym zatrzymaniu postępu kalectwa. Niestety, znane metody leczenia są bardzo drogie, wymagają od pacjenta przyjmowania częstych zastrzyków i mają poważne skutki uboczne. Ogólnie istniejące metody są efektywne w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM i nie są skierowane w stronę leczenia bardziej poważnej formy postępującej SM.

W ciągu ostatnich kilku lat wzrosło zainteresowanie niskimi dawkami naltrexonu jako możliwej terapii leczenia stwardnienia rozsianego. Naltrexone jest niedrogim doustnym lekiem, który został zatwierdzony przez FDA w 1984 r. do leczenia uzależnień od alkoholu i narkotyków, w dawce 50 mg/dzień. Użycie LDN w leczeniu SM po raz pierwszy zostało zaproponowane w połowie lat 80 tych przez dr Bernarda Bihari, lekarza neurologa praktykującego w Nowym Jorku. W swojej klinicznej praktyce w Harvard Medical School, Bihari odkrył, że niska dawka naltrexonu od 1,5 mg do 4,5 mg na dzień zażywana przed zaśnięciem wydaje się przynosić korzyść ludziom z SM i kilku innymi chorobami z niewielkimi skutkami ubocznymi.

Dr Yash Agrawal jest docentem na Uniwersytecie Iowa. Napisał ostatnio artykuł zatytułowany: **Niska Dawka Naltrexonu - Terapia w stwardnieniu rozsianym**, który zostanie opublikowany w kolejnym wydaniu dziennika "Medical Hypotheses" Artykuł dr Agrawal jest pierwszym medycznym artykułem prasowym, który bezpośrednio wskazuje na możliwość leczenia SM terapią LDN. Wolontariusz Boston Cure Project - Robert Lester rozmawiał ostatnio z dr Agrawal, aby uzyskać jak najwięcej szczegółów w zakresie postawionej przez niego hipotezy - jakie korzyści może przynieść LDN w leczeniu SM, aby zdobyć jak najwięcej wiedzy o aktualnym stanie użycia LDN wśród zainteresowanych leczeniem SM i przedyskutować racjonalne uzasadnienie dla zainicjowania formalnych, klinicznych prób.

Zapis wywiadu:

LDN nie został formalnie przebadany jako terapia dla SM i dlatego nie jest zatwierdzoną terapią leczenia tej choroby. Boston Cure Project nie popiera ani nie zaleca jakiegoś określonego leczenia jakiejś choroby i ludzie rozważający podjęcie jakiejkolwiek terapii powinni konsultować się z lekarzem, aby uzyskać profesjonalne wskazówki.
Doktorze Agrawal, pomysł leczenia SM za pomocą LDN rozprzestrzenia się szybko wśród społeczności pacjentów z powodu wysiłków zwykłych ludzi i szerokiej społeczności zachwyconych dyletantów przez internet. To jest oczywiście zupełnie inne zastosowanie od tego, dla którego tradycyjne badania medyczne i odkrycie leku zostało dokonane. Czy to zjawisko "postawienia na głowie" powinno nas niepokoić czy powinno być przez nas respektowane?

Aby podejście „postawienia na głowie" odniosło sukces, wymaga lekarza z otwartym umysłem. W historii medycyny najlepsi klinicyści wsławili się przez gorliwe słuchanie i przestrzeganie pacjentów. Z nadejściem internetu i łatwego dostępu do informacji, pacjenci stali się bardzo dobrze poinformowani. Zwyczaje medyczne zmieniają się szybko. Inteligentni lekarze nie powinni czuć się zagrożeni, ale zamiast tego powinni wrócić do korzeni i słuchać o czym mówią pacjenci.

Niestety panują opinie o bezskuteczności a nawet szkodliwości terapii przy próbach z SM. To doprowadziło do głębokiego sceptycyzmu zarówno w środowisku medycznym jak i w populacji pacjentów wobec jakichkolwiek nowych terapii. Dlaczego tak jest i co wskazuje, że LDN może być właściwą metodą leczenia SM?

To bardzo ważny punkt. Jest wiele możliwości. Pierwsza - rozpoznanie SM jest trudnym wyzwaniem i bardzo często zdarzają się błędne diagnozy. W ten sposób w niektórych przypadkach pacjent może rzeczywiście stosować leczenie i nie dostrzegać postępów, rzutów choroby. Druga - sprzedawcy „złotych środków" polują na pacjentów. Lekarze słusznie odsuwają na bok myśli, że pacjenci mogą próbować tych środków. Trzecia- najczęstsze formy SM charakteryzują się zwiększaniem i zmniejszaniem objawów. Tak

więc pacjenci czują, że lek działa, a w rzeczywistości to jest naturalny przebieg ich choroby. Pytasz, co czyni podejrzenie, że LDN jest autentykiem? Na to pytanie, ani ja, ani nikt inny nie może udzielić ostatecznej odpowiedzi. Ta odpowiedź może zostać poznana tylko po stosownych próbach klinicznych. Ale spytam ciebie: czy może być dym bez ognia? Jako bardzo sceptycznie nastawiona osoba, proponuję do rozważenia co następuje. Po pierwsze - główni oferenci LDN nie są włączeni w sprzedaż leku, dlatego nie istnieje żaden motyw uzyskiwania przez nich dochodu. Raczej to są tysiące chorych na SM pacjentów, którzy odnieśli korzyści i rozpowszechniają to z powodu własnego niezachwianego przekonania o LDN. Niektóre z tych historii można przeczytać na www.LDNers.org w Stanach Zjednoczonych lub na stronie www.ldnresearchtrust.org w Wielkiej Brytanii. Utrzymanie tych stron internetowych wysoce umotywowało pacjentów, których zawiodły konwencjonalne terapie i których stan zdrowia uległ pogorszeniu. Przejrzyj te strony i weź po uwagę wysiłek, jaki oni włożyli w przeprowadzenie wszystkich badań, przedstawienie dowodów zaufania, zwiększanie wysiłków w zbieranie pieniędzy, itp. Dlaczego oni by to robili? Co mogłoby być ich motywacją? Po drugie - rozwój LDN rośnie w siłę. Weź pod uwagę, że jedyna apteka (Skip`s Pharmacy in Boca Raton na Florydzie) odnotowała sporządzenie 2508 pacjento-miesięcy LDN w okresie od 01.01.2004 do 16.08.2004. Jeśli przyjąć, że w miesiącu zażywa się 30 kapsułek, to daje sumę 30 x 2508 = 75240 kapsułek. We wcześniejszej informacji z tej samej apteki z 23.10.2003 Dr Skip Lenz napisał: „Jak powiedziałem wcześniej, jeżeli miałbym SM, jedynym lekarstwem które brałbym na pewno jest Naltrexone w niskich dawkach..... W ciągu 4 lat ordynowania niskich dawek Naltrexonu, w ponad 10,000 pacjento-miesiącach, słyszałem jedynie o trzech rzutach... jest to rzeczywiście osiągnięcie. Znalazłbym kogoś kto by mi to przepisał bez względu na koszty". Gdyby sceptycy zrobili porównanie tego z ekstremalną łatwowiernością pacjentów chorych na SM, kolejnym wytłumaczeniem może być, że może to działa. Jako trzeci przykład, www.remedyfind.com dokumentuje sprawozdania rozpoczynających terapię pacjentów, które pokazują niezwykle pozytywną reakcję na LDN. Te odkrycia okazują się być niezależnie potwierdzone w badaniach przeprowadzonych przez Samanthę Wilkinson LDNers.org. Ona zaobserwowała setki pacjentów z 16 krajów na świecie. Ona donosi o tempie nawrotu około 0,2 na rok w RRSM, jak również korzystne w innych typach SM. Teraz muszę podkreślić, że rezultaty powinny być zinterpretowane dokładnie jako, że badania zostały zrobione przez pacjenta i w żaden sposób nie mogą być porównywane z właściwymi badaniami klinicznymi. W końcu to pokazuje, ze istniejące leki CRAB* nie są też żadnym cudem. Cochrane Database, po przeanalizowaniu wszystkich opublikowanych prób doniosła: „Octan glatirameru nie pokazuje korzystnych efektów przy głównych wynikowych miarach w SM np.: w postępie choroby i to nie oddziałuje znacznie na ryzyko klinicznych nawrotów. Dlatego jego rutynowe użycie w praktyce klinicznej nie jest poparte". Co do użycia interferonów w RRMS, to są one bardziej dobroczynne. „Skuteczność interferonów w zaostrzeniu i postępie choroby u pacjentów z RRMS była skromna po jednym i dwóch latach leczenia" (Obydwa cytaty są z Cochrane Database of Systematic Reviews,4:2004).

Jak myślisz, jak szeroko rozpowszechnione jest wśród pacjentów z SM użycie LDN? Dlaczego przypuszczasz, że dość duża liczba chorych na SM jest skłonna spróbować LDN, zwłaszcza, że nie było formalnie przeprowadzonych prób klinicznych?

Dokładna liczba użycia LDN jest trudna do oszacowania. Doniosłem w moim artykule (Medical Hypotheses, w prasie 2004), że jedna apteka w Stanach Zjednoczonych wysłała 70 000 kapsułek w okresie 8 miesięcy. LDN staje się coraz bardziej popularny w U.K. i na całym świecie. Wyszukiwarka Google ujawnia ponad 30 000 trafień dla frazy *low dose naltrexone* w kilku innych językach niż angielski. LDN jest używany w przynajmniej 16 krajach (na podstawie badań Samanthy Wilkinson z LDNers.org). Badania ponad 1300 pacjentów chorych na SM na stronie www.thisisms.com pokazują, że LDN jest bardziej popularny niż Betaseron i idzie „łeb w łeb" z użyciem Rebif wśród uczestników badania. Ważnym do odnotowania sprzeciwem jest takie interpretowanie badań, które może być fałszywym wyborem w przysłudze dla respondentów wolących LDN od innych leków. LDN jest popularny ponieważ jest lekiem niedrogim, doustnie stosowanym, posiadającym mniejsze skutki uboczne oraz oferuje możliwość zatrzymania postępu SM (przynajmniej u niektórych pacjentów). Większość pacjentów przez próbowanie LDN nie ma nic do stracenia.

Jak opisałeś w twoim kolejnym artykule twoja hipoteza o tym w jaki sposób naltrexone może przynieść pożytek w leczeniu SM, jest oparta na jego zdolności do zapobiegania szkodom wyrządzonym przez utleniacze, niektórzy badacze uważają, że są one odpowiedzialne za degenerację komórek nerwowych w SM. Czy mógłbyś streścić tą hipotezę i wyjaśnić co to jest stres oksydacyjny?

Obszar biologii dotyczący wolnych rodników i stresu oksydacyjnego jest całkiem złożony. Dobre wprowadzenie do teorii stresu oksydacyjnego jest w ostatnim artykule Gilgun-Sherki (J Neurol 251:261-68,2004). Podejmując ryzyko całkowitego uproszczenia, wolne rodniki to pewien gatunek substancji chemicznych zabierających elektrony innym cząsteczkom. Ta strata elektronu przez cząsteczkę jest nazywana utlenianiem, a przyczyną są wolne rodniki nazywane utleniaczami. Wolne rodniki są utworzone przez otoczenie lub mogą być sztuczne. np.: one mogą być wyprodukowane przez naświetlenie promieniowaniem kosmicznym, palenie papierosów lub przez metaboliczne procesy komórkowe. Klasycznymi wolnymi rodnikami są grupa hydroksylowa, nadtlenek i azotowy rodnik tlenowy. Inne istotne rodzaje takie jak: nadtlenek wodoru i nadtlenek azotynu nie są wolnymi rodnikami, ale mogą się przyczynić do powstania wolnych rodników. Razem ta grupa substancji chemicznych jest nazwana reaktywnym rodzajem tlenu (ROS). Komórki neuronowe są zwykle zdolne by bronić się przed ROS. Jednakże, kiedy system obrony neuronowej jest zasypany przez ROS, to kończy się stresem

oksydacyjnym. Stres oksydacyjny uszkadza białka, lipidy i DNA w komórce przez proces utleniania. Neurotransmiter - glutaminian jest innym czynnikiem włączonym w zatrucie toksyczne, lub toksyczność w pobudzeniu komórek neuronowych. Glutaminian pobudza różne receptory w mózgu, zwykle skrótowo nazywane NMDA, AMPA, i KA. Ten skutek pobudzenia przez glutaminian może spowodować neuronową degenerację przez stres oksydacyjny i inne mechanizmy. Zwykle glutaminian jest zwykle wypuszczony przez neuronową szczelinę, ale część może też powstać z aktywacji komórek mezoglejowych.

Jak to wszystko jest związane ze zniszczeniem oligodendrocytów i wytwarzaniem blizn tkanek w SM?

Oligodendrocyty są komórkami wytwarzającymi mielinę. Glutaminian powoduje toksyczną śmierć oligodendrocytów przez receptory AMPA/KA. To jest łatwo udowodnić w modelu SM u myszy, ale trudniej w modelu ludzkim (Wosik K., et al., Brain 2004). Wosik twierdzi, że ludzkie oligodendrocyty nie są podatne na toksyczność. Autorzy tego artykułu wskazują na wiele sprzeczności w ich badaniach (zobacz ostatni paragraf artykułu, strona 2647). Utrata komórek wytwarzających mielinę ostatecznie kończy się demielinizacją. Interesującą rzeczą jest to, że uszkodzenia demielinizacyjne spowodowane przez glutaminian są bardzo podobne do tych obserwowanych w SM (zobacz J.Neurol 251; 261-68, 2004 szczegóły). Pogląd, że glutaminian i ROS mogą być ważne w SM jest podsuwany przez liczne studia, które pokazują, że poziom kwasowości nadtlenku azotynu i glutaminu są podwyższone w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) pacjentów z SM. Ponadto bezpośrednie badanie plagi SM ujawniło podwyższoną aktywność wolnych rodników i mniejszy poziom antyutleniaczy. Moja hipoteza mówi, że ten stres oksydacyjny aktywuje astrocyty/ komórki mezoglejowe. To kończy się aktywacją kinazy nazywanej p38MAPK. Jak wiadomo p38MAPK zwiększa indukowaną syntazę tlenku azotu (INOS), której enzym potrzebuje do produkcji tlenku azotu i ostatecznie nadtlenku azotynu. Wiadomo, że nadtlenek azotynu hamuje transport glutaminianu w synaptycznych szczelinach i sąsiednich oligodendrocytach przez hamowanie transporterów glutaminianu. Ponieważ transport glutaminianu do komórek jest zahamowany, to kończy się kumulacją glutaminianu co przyczynia się do śmierci toksycznej oligodendrocytów. W tym środowisku naltrexone zapobiega wzrostowi INOS, dlatego mniej nadtlenku azotynu jest wytwarzane, i mniej oligodendrocytów ulega toksycznemu zniszczeniu. Naukowy dowód każdej z tych tez jest omówiony i może być oglądany na diagramie w moim artykule w LDNers.org .

Twoja hipoteza różni się od tego, co w większości w środowisku lekarskim przypuszcza się, że SM jest stanem autoagresji, w którym system odpornościowy mylnie atakuje osłonki mielinowe. A nawet uważa się, że interferony, używane do leczenia SM tłumią system odpornościowy, aby zwolnić postęp choroby. Nowsze leki, włączając w to ostatnio wychwalanego Tysabri (natalizumab), są oparte na nowszym odkryciu, które sugeruje, że SM jest wynikiem zakłóceń bariery krew-mózg. Co myślisz o takim podejściu do leczenia SM?

Pogląd, że SM może nie być chorobą autoimmunologiczną został rozpowszechniony przez Petera Behan i jego kolegów (Chaudhuri A.i Behan PO.Arch Neurology 61: 1610-12,2004) w serii przekonywujących artykułów. Myślenie Dr Behan nie jest głównym nurtem. Ale należy się zastanowić, co jeśli on ma rację? Z tego powodu, że standardowe leki działają tak skromnie. A jednak, jeżeli przesłanka tego mechanizmu działania SM jest niepoprawna, nie oczekiwanoby, że leki zaprojektowane na niepoprawnym założeniu działałyby poprawnie. Natalizumab jest najnowszym lekiem z dostępnych metod leczenia SM. Jest oparty na poglądzie, że zapalenie tkanek mózgu jest ważną częścią patologii SM. Upraszczając natalizumab blokuje pewne receptory na jakichś rodzajach leukocytów. Przez blokowanie tych receptorów, zapalne komórki nie docierają do tkanek mózgowych i/lub nie mogą spowodować uszkodzeń. Odnośnie natalizumab interesujące dla mnie są odkrycia Barnett i Prineas. Oni przebadali tkanki mózgu pacjentów z SM przez autopsję i nie znaleźli typowych komórek zapalnych (Annals Neurology, 55:458-68,2004). Te wyniki wskazują, że SM nie może być chorobą zapalną. Więc jeżeli natalizumab działa, to może być inny mechanizm od tego opartego na redukowaniu zapalenia.

Naltrexone jest zaklasyfikowany jako antagonista opiatów. Co to znaczy? Wiele dyskusji w internecie o użyciu LDN w SM jest skoncentrowanych na poglądzie, że to zwiększa produkcję endorfin i przypuszcza się, że właśnie dlatego LDN jest zażywany przed zaśnięciem. Ponadto kilka zespołów naukowców odkryło odwrotne korelacje pomiędzy koncentracją endorfin, a stanem SM. Jedno badanie nawet pokazało, że podawanie interferonu beta miało wpływ na zwiększenie poziomu endorfin. Jaką rolę odgrywa w twojej hipotezie poziom endorfin, albo uważasz, że wyższy poziom endorfin jest po prostu korzystnym skutkiem ubocznym LDN?

Zasadniczo, naltrexone blokuje narkotyczne receptory w mózgu. W wyniku czego normalnie funkcjonujące w obiegu peptydy (małe białka) nie mogą związać się z tymi receptorami na dłużej. To wywołuje dwa rodzaje skutków : po pierwsze - te krążące peptydy nie mogą dłużej pobudzać receptorów opiatowych i przez to zmieniają ich działanie, po drugie - ich poziom prawdopodobnie podnosi się, ponieważ one nie są przyjmowane przez receptory opiatowe. Przykładem krążącego małego peptydu jest beta endorfina. To blokuje receptor opiatowy Mu. Jest trochę interesujących obserwacji w literaturze. Na przykład poziom beta-endorfin we krwi pacjentów chorych na SM jest niski gdy porówna się okres zwalczania i w czasie rzutu (J Neurol Neurosurg Psychiatry 74(4):495-,2003), więc naltrexone może potencjalnie podwyższyć poziom beta-endorfin u pacjentów z SM. Problemem jakim teoria beta-endorfin jako jedyne wyjaśnienie

mechanizmu działania LDN jest „więc co z tego?” np.: trudno jest wyjaśnić dlaczego zwiększenie beta-endorfin powinno zahamować SM. Możliwe, że beta-endorfiny odgrywają jakąś rolę, ale naukowe poparcie ich roli jest dla mnie niejasne. Ta hipoteza mogłaby oznaczać, że inne czynności również zwiększają poziom beta-endorfin takie jak: jedzenie czekolady, pieprzu cayenne, ćwiczenia itp. i też powinny zahamować SM. Wydzielanie endorfin podąża za dziennym rytmem, z wydzielania następującego wcześnie rano. Zażywanie leku w nocy zapewnia, że naltrexone pobudzi zwiększenie endorfin co pokrywa się z własnym wydzielaniem endorfin przez organizm. Ponieważ endorfiny nie mogą się związać z receptorami opiatowymi, które są zajęte przez naltrexone, poziomy krążących endorfin zwiększają się, i one prawdopodobnie zmieniają ich działanie przez związanie z innymi receptorami. Dlatego podwyższenie beta-endorfin może spowodować dobre samopoczucie, co jest obserwowane u wielu pacjentów, ale naltrexone musi działać na SM za pomocą innych dodatkowych mechanizmów.

Naltrexone jest używany w wyższych dawkach do blokowania receptorów opiatowych w leczeniu uzależnień. Nie chcielibyśmy użyć podobnej dawki w leczeniu SM, ponieważ to mogłoby w pełni zablokować receptory opiatowe w mózgu.

Jak powiadają: jeżeli coś się nie zepsuło, nie naprawisz tego. Jak powiedziałem wcześniej blokada receptorów opiatowych jest tylko częścią działania LDN. LDN ma inne działania, prawdopodobnie związane z teorią szkodliwości utleniaczy. Ważnym do odnotowania punktem jest fakt, że użycie wyższej dawki prawdopodobnie zablokuje receptory inne niż receptory Mu wywołując niepożądane skutki. Wiadomo, że antagonista opiatowy taki jak naltrexone, nawet gdy użyje się ultra niskiej dawki femtogram (dla porównania femto = 10^{-15}g, miligram = 10^{-3}g) naltrexonu to ta ilość może spowodować efekt morfiny i różne skutki obserwowane przy wyższych dawkach naltrexone (Neuroscience. 2004; 129[3]:733-42). Faktycznie małe przedsiębiorstwo biotechnologii Pain Therapeutics wykorzystuje lek oparty na niskich dawkach antagonisty opiatowego, PT-901. Więc to twierdzenie jest szeroko rozpowszechnione w internecie, na przykład, że wysokie dawki naltrexonu 5 mg/kg nie działają w modelu EAE SM, i dlatego niskie dawki naltrexonu nie mogą działać w ludzkim SM jest błędne. Inną rzeczą , o której należy pamiętać jest, że tzw. model myszy EAE SM nie jest wiernym odbiciem ludzkiego SM. Więc te negatywne skutki w modelu myszy nie muszą odpowiadać ludzkiemu modelowi. I odwrotnie, pozytywne skutki w modelu myszy (z antagonistami AMPA) też nie zapewniają podobnych skutków u ludzi. Rozwiązaniem jest przeprowadzenie próby klinicznej, zwłaszcza, od kiedy lek został dopuszczony do stosowania przez FDA.

Jeśli naltrexone może zmienić mechanizmy apoptozy** w SM, to potencjalnie wyjaśnia dlaczego tak wiele anegdotycznych dowodów wskazuje, że LDN może być pomocny w wielu różnorodnych stanach towarzyszących SM?

Nie przeprowadziłem badań przy wielorakich różnych chorobach, w których LDN okazałby się przydatny. Jednakże apoptoza jest centralnym procesem w wielu omawianych chorobach, szczególnie w nowotworach. Naloxone, podobny do naltrexonu był przebadany w próbie klinicznej w porażeniach i chorobie Alzheimera, gdzie potrzebna jest ochrona neurologiczna.

Czytałem, że LDN jest już badany pod kątem leczenia chorób autoimmunologicznych takich jak choroba Crohna, IBS (zespół nadwrażliwego jelita) itd.

Masz rację; LDN był używany w leczeniu innych chorób autoimmunologicznych. Kiedy lubimy nazywać te choroby autoimmunologicznymi, te choroby mogą nie być autoimmunologicznymi. Na przykład dyskutowaliśmy o pracy Dr Behan, który sugeruje, że SM nie jest chorobą autoimmunologiczną. Ostatnie prace sugerują, że nawet Crohn może nie być autoimmunologiczną chorobą, faktycznie pewne prątki są uznawane za czynniki przyczynowe (Lancet.364(9439):1039-44,2004). Myślę, że wiele jeszcze nie wiemy o tych chorobach i o LDN. Potrzeba więcej badań.

Dr Bihari i inni lekarze, którzy zaeksperymentowali z LDN w SM uważają, że to nie powinno być zażywane z interferonami, ale widocznie zażywanie tego z Copaxone (octan glatirameru, co-polimer-1) jest ok. Możesz teoretyzować, dlaczego tak mogłoby być w tym przypadku. Ktoś inny zastanawia się czy LDN mógłby być kompatybilny z natalizumab czy też nie?

Co do zażywania LDN z interferonami, nie zbadałem tego. To jest spostrzeżenie Dr Bihari. On twierdzi, że interferony są immunosupresyjne, podczas gdy LDN jest stymulujący, więc obydwa leki działają w przeciwnych kierunkach. W przypadku LDN z octanem glatirameru, skutki są synergiczne, albo co najmniej nie antagonistyczne. Peptydy beta-endorfin i inne peptydy to wiązania receptorów opiatowych zbudowane z części elementarnej sekwencji aminokwasów : Tyr-Gly-Gly-Phe-Met lub Leu. Interesującą spekulacją jest, że octan glatirameru, który jest przypadkowym polimerem, może zawierać przypadkowe sekwencje jego składowych aminokwasów (Glu, Ala, Lys, Tyr), które są podobne do tych krążących peptydów endogennych o działaniu opiatu i pozwalają zwolnić blokadę receptorów opiatowych. Tak to jest możliwe, że mała ilość pewnych przypadkowych permutacji tego polimeru blokuje receptory opiatowe podobnie jak naltrexone. Ta część mojej teorii jest czystą spekulacją, ale to można łatwo sprawdzić. Podawanie octanu

glatirameru powinno skutkować zwiększeniem beta-endorfin, tak samo jak naltrexonu. Jeżeli chodzi o kompatybilność LDN i natalizumab, nie przewiduję żadnych teoretycznych obiekcji, ale natalizumab jest nadal nowym lekiem i wiele pozostaje jeszcze do zbadania.

Czy możesz podsumować argumenty konieczne do zainicjowania prób klinicznych LDN jako metody leczenia SM?

Oczywiście, niektóre z nich zostały wcześniej omówione:

1. Pacjenci sfrustrowani typowymi metodami leczenia coraz bardziej zwracają się w stronę tłumu stosującego LDN. Często, ta decyzja jest podejmowana wbrew życzeniom ich neurologów. To jest odpowiedzialność neurologów by udowodnić lub obalić pożytek LDN w klinicznej próbie. Oni muszą to zrobić dla własnych pacjentów. A właściwa próba może pokazać, że LDN nie działa, co uratuje pacjentów od stosowania nieefektywnej terapii. Alternatywnie próba może pokazać, że LDN jest skuteczny i w tym przypadku nieodwracalne szkody mogą być przede wszystkim skutkiem nie zażywania tego leku.

2. Fakt, że tak wielu pacjentów bierze LDN podsuwa mi myśl, że to nie jest dymem bez ognia. Co ma odzwierciedlenie w licznych doniesieniach w mediach publicznych (www.LDNers.org, www.remedyfind.com). Wiele „złotych środków" na SM zostało sprzedanych w przeszłości, ale żaden nie zyskał tak szeroko rozpowszechnionej akceptacji.

3. Dwaj lekarze, jeden ze Stanów Zjednoczonych (Dr Bihari) i jeden z Wielkiej Brytanii (Dr Lawrence) niezależnie odkryli, że LDN działa w populacji pacjentów. Faktycznie Dr Lawrence sam ma SM i bierze LDN. Odkąd ten lek jest zaaprobowany przez FDA i kliniczne doświadczenie Dr Bihari i Dr Lawrence popierają to, kliniczna próba jest kolejnym logicznym krokiem.

4. O ile szanowana Cochrane Database Reviews (www.cochrane.org) jest utworzona, aby stawać w obronie wartości, a aktualnie pacjentom przepisuje się nieefektywne albo tylko skromnie efektywne leki na SM. Więc kiedy alternatywy są nieefektywne, to co jest ryzykiem przeprowadzenia próby LDN?

5. Naukowe hipotezy i metody testowania tego leku muszą być teraz zaplanowane (Medical Hypotheses, 2004).

Czego oczekujesz po badaniach przeprowadzonych w tych próbach?

Ta próba powinna zawierać następujące części składowe:

1. Naukowa zasadność tej hipotezy powinna zostać potwierdzona. Poziomy ROS i glutaminianu powinny się zmniejszyć po leczeniu LDN. Beta-endorfiny mogą się zwiększyć w odpowiedzi na LDN.

2. Trzy główne zastrzeżenia co do LDN powinny zostać potwierdzone że: zapobiega nawrotom, zapobiega postępowi choroby i dostarcza symptomatycznej ulgi. Ciekawe, że standardowe leki widocznie zmniejszają nawroty, ale nie zapobiegają długookresowemu postępowi choroby. Te zastrzeżenia dla LDN powinny zostać przebadane przez sprawdzenie liczby nawrotów, sprawdzenie inwalidztwa za pomocą skali EDSS i kontrolę MRI.

3. By zająć się etycznym dylematem, jaki stanowi nie wypróbowana terapia (LDN) i wstrzymaniem ogólnie przyjętych terapii (CRAB), należałoby to rozpocząć przez zaplanowanie próby, w której octan glatirameru + placebo jest porównywane z octanem glatirameru + LDN.

4. LDN powinno zostać przebadane u pacjentów z RRSM jak również z SPSM albo PPSM. Pacjenci RRSM będą wykazywać wrażliwy wskaźnik zdolności zmniejszenia liczby rzutów, podczas gdy pacjenci z SPSM i PPSM będą lepiej wypadać po kontroli postępu choroby.

5. Ulga symptomu pęcherza i ogólne samopoczucie wynikające z podwyższenia poziomu endorfin powinny zostać udokumentowane.

Przeprowadzono wiele rozmów ze społecznością pacjentów o próbach klinicznych. Jaki jest aktualny stan tych wysiłków?

Niektóre z nich są opisane www.LDNers.org i www.lowdosenaltrexone.org. Ja jednakże wolałbym, żeby o przeprowadzaniu prób informować społeczeństwo.

Uznano, że naltrexone jest już zaaprobowanym lekiem przez FDA, a próby mogłyby przypuszczalnie być w stanie przekonać o istniejącym bezpieczeństwie, szczególnie jeżeli mówimy o używaniu daleko niższej dawki. Czy to znaczy, że próby przeprowadzane na zwierzętach z modelem EAE SM nie są konieczne?

Kolejnym krokiem powinna być próba na modelu ludzkim. Model EAE myszy, jest błędny i może być przydatny w późniejszym stadium, aby określić szczegółowo biologiczne skutki LDN.

Czy możesz opisać trochę szerzej badania jakie przeprowadzasz (albo jakie planujesz przeprowadzić) przez wzgląd na wsparcie wiedzy naukowej na temat naltrexonu i jego użycia w SM albo innych chorobach?

Kontaktowałem się z wieloma lekarzami w Wielkiej Brytanii, Włoszech, Niemczech, Australii i w Stanach Zjednoczonych odnośnie prób klinicznych. Niektórym z nich przyniosło to owoce w formie nierozstrzygniętych prób. Planuję poszerzać kontakty z wieloma ekspertami, zarówno w kraju jak i za granicą w sprawie badania zalet LDN. Z nadzieją, że jacyś postępowi lekarze będą wystarczająco umotywowani, aby zbadać LDN.

Doktorze Agrawal, dziękujemy za poświęcenie czasu czytelnikom Boston Cure Project na przedstawienie możliwości użycia LDN do leczenia SM.

CRAB* - skrót od pierwszych liter nazw interferonów: **C**opaxone - **R**ebif - **A**vonex - **B**etaseron

Apoptoza** to zaprogramowana śmierć komórki, komórka niszczy swoje kwasy nukleinowe, a następnie się rozpada, może to zrobić na sygnał z zewnątrz ale może sama sobie dać taki sygnał. Czynnikami powodującymi apoptozę mogą być m.in. występowanie cytokin - cząsteczki produkowane przez układ immunologiczny np.: interferon.

Tekst pobrany ze strony Boston Cure Project
Tłumaczenie Beata Janik