

Naltrexon a jeho potenciální užití při léčbě autoimunitních onemocnění

Karolína Absolonová, Ivan Šterzl

Endokrinologický ústav, oddělení OKIE, Praha

V článku přinášíme výběr poznatků z literatury týkajících se potenciálního užití nízké dávky naltrexonu, tzv. LDN (low-dose naltrexone), při léčbě chronických autoimunitních onemocnění, jeho imunomodulačních a protizánětlivých účinků. Naltrexon je antagonist opioidních receptorů, v současné praxi se využívá při léčbě závislosti. Jeho nízké dávky (obvykle 4,5 mg denně) se experimentálně využívají k léčbě bolesti a zánětu u některých chronických a autoimunitních onemocnění (např. fibromyalgie, roztroušená skleróza, Crohnova nemoc). Jeho imunomodulační působení se u těchto onemocnění realizuje hlavně přes opioidní receptory a přes receptor vrozené imunity TLR4 a vede ke snížení zánětu a bolestivosti u sledovaných probandů. Použití LDN je v současné době pouze v režimu off-label. Výsledky studií naznačují potenciální přínos především u fibromyalgie a chronické bolesti, ale zatím chybí dostatečně silné důkazy z velkých kontrolovaných studií, aby byla terapie široce doporučována nebo standardizována.

Klíčová slova: autoimunitní onemocnění, imunomodulační účinky, LDN, naltrexon.

Naltrexone and its potential use in the treatment of autoimmune diseases

In this article, we present a selection of findings from the literature regarding the potential use of low-dose naltrexone, so-called LDN in the treatment of chronic autoimmune diseases, its immunomodulatory and anti-inflammatory effects. Naltrexone is an opioid receptor antagonist, currently used in the treatment of addiction. Its low doses (usually 4.5 mg per day) are experimentally used to treat pain and inflammation in some chronic and autoimmune diseases (e.g. fibromyalgia, multiple sclerosis, Crohn's disease). Its immunomodulatory effect in these diseases is realized mainly through opioid receptors and the innate immunity receptor TLR4 and leads to a reduction in inflammation and pain in the studied probands. The use of LDN is currently only off-label. Study results suggest potential benefits, particularly for fibromyalgia and chronic pain, but there is currently a lack of strong enough evidence from large controlled studies to make the therapy widely recommended or standardized.

Key words: autoimmune diseases, immunomodulatory effects, LDN, naltrexone.

Úvod

V České republice jsou dostupné Naltrexone AOP 50 mg, Naltrexone Walter Ritter 50 mg a Adepend 50 mg potahované tablety. Léčivá látka je naltrexon hydrochlorid. Naltrexon se používá při odvykání užívání opioidů a alkoholu. Spolu s naloxonem je hlavním antagonistou opioidních receptorů, oba se vážou na opioidní receptory MOR (μ -opioidní receptor), DOR (δ -opioidní receptor) a KOR (κ -opioidní receptor) (1–3). Naltrexon a naloxon tyto receptory svou vazbou inhibují a blokují vazbu opioidů na receptor (4, 5). Tím blokují euforické pocity vznikající po užití

opioidů a při odvykací léčbě snižují abstinенční příznaky. Naltrexon má oproti naloxonu větší orální biologickou dostupnost a delší biologický poločas (6).

Mechanismus působení opioidů na jejich receptorech

Receptory MOR, DOR a KOR jsou exprimovány v CNS (centrální nervový systém), gastrointestinálním a dýchacím traktu, srdci, periferních nervových zakončeních, imunitních buňkách a endokrinních žlázách.

Účastní se různých fyziologických funkcí, jako je nocicepce, gastrický tranzit, dýchání, endokrinní a imunitní funkce. Váží se na ně endogenní opioidní peptidy β -endorfin, methionin-enkefalin a dynorfin (2, 3, 7). Endogenní opioidy jsou mimo jiné schopny pomocí těchto receptorů regulovat imunitní odpověď, mohou např. zvýšit citlivost T lymfocytů a makrofágů k prozánětlivým stimulům, moderovat produkci cytokinů apod. (8).

Transmembránový receptor MOR váže β -endorfin a enkefaliny. Vazbou ligandu se MOR aktivuje a navozuje analgezii, euforii a sedaci. MOR je cílem klasických opioidních analgetik, jako je morfin, a návykových látek, jako je heroin. Má spojitost i s nikotinem, kokainem a alkoholem. Analgetika působící na MOR se používají k léčbě bolesti. Tento receptor je spojen s vysokým rizikem závislosti na opioidech (7). Endogenní opioid β -endorfin působí na receptorech MOR analgeticky, jejich prostřednictvím může zvýšit cytotoxicitu NK buněk (NK – natural killer cells) a snížit sekreci prozánětlivých cytokinů imunitními buňkami (2, 9).

Transmembránový receptor DOR je spojován se závislostí na návykových látkách a s účinností léčby některých závislostí (10). Váže se na něj zejména methionin-enkefalin (2).

Transmembránový receptor KOR je exprimován v CNS, kde moduluje řadu fyziologických procesů v závislosti na své lokalizaci, včetně stresu, nálad, odměny, bolesti, zánětu a remyelinizace. Jeho agonisté hrají klíčovou roli v analgezii (7). Hraje roli v závislosti na alkoholu a opioidech. Především se na něj váže dynorfin (2).

Nízké dávky naltrexonu působí jako imunomodulátor

Naltrexon podávaný v nízkých dávkách, tzv. LDN (low-dose naltrexone), je zmiňován jako potenciální imunomodulátor u některých autoimunitních a chronických onemocnění a jeho použití je u nich navrhováno jako nová forma léčby bolesti a zánětu (4, 5, 11). Dávka naltrexonu při léčbě závislosti bývá obvykle 50 mg denně. LDN se pohybuje mezi 0,1–12,5 mg denně, nejčastěji je to 4,5 mg 1× denně večer. Dávka LDN tak představuje cca 1/10 dávky používané k léčbě závislosti (6, 11).

Na buněčných kulturách naltrexon inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů IL-6 (IL – interleukin) a TNF- α (TNF – tumor necrosis factor) u B lymfocytů, monocytů a dendritických buněk, která nastává po stimulaci intracelulárních receptorů vrozené imunity TLR7, TLR8 a TLR9 (TLR – toll-like receptor) (4). Tyto tři receptory jsou součástí antivirové odpovědi u savců (12). Nesprávná aktivita nebo rozpoznávání vlastních ligandů receptory TLR či jejich zvýšená exprese na imunitních buňkách jsou spojeny s prozánětlivými stavy a autoimunitou (4).

U některých studií naltrexon inhiboval povrchový receptor TLR4 na imunitních buňkách (3, 6, 12–14). Mezi hlavní ligandy TLR4 patří bakteriální lipopolysacharidy. Aktivace TLR4 spouští signální dráhu NF- κ B (nukleární faktor kappa B) a produkci prozánětlivých cytokinů. NF- κ B je proteinový transkripční faktor, který řídí expresi genů odpovědných za zánět, produkci prozánětlivých cytokinů, imunitní odpověď, přežití, aktivaci a diferenciaci imunitních buněk. Co se týče únavy a dalších stavů spojených s chronickými nemocemi, považují někteří autoři za klíčové mikroglii – rezidenční makrofágy v CNS (5, 6, 12, 13). Pokud jsou mikroglii aktivovány (např. zánětem, infekcí), produkují prozánětlivé

a excitační faktory, které mohou navodit zvýšenou bolestivost, únavu, kognitivní problémy, potíže se spánkem, výkyvy nálad a celkovou nevolnost. Některé potíže spojené s chronickými bolestivými stavy, jako je fibromyalgie, jsou připisovány právě chronické aktivaci mikroglii. Předpokládá se, že naltrexon blokáci TLR4/NF- κ B signální dráhy tlumí aktivitu mikroglii a snižuje uvolňování prozánětlivých, neurotoxických a neuroexcitačních faktorů (3, 5, 6, 13). U jiné studie (4) však u B lymfocytů, monocytů a dendritických buněk k inhibici TLR4 naltrexonem nedošlo. Autoři to vysvětlili tím, že naltrexon inhibuje MyD88 signální dráhu (MyD88 – myeloid differentiation primary response 88) a receptor TLR4 může tuto dráhu nahradit jinou signální dráhou.

Dle další studie (5) podání LDN zvýšilo schopnost fagocytózy u makrofágů. U myeloidních dendritických buněk zvýšilo produkci IL-2 a TNF- α a expresi MHC II (MHC – major histocompatibility complex) a povrchových aktivačních markerů CD40, CD80, CD83 a CD86 (CD – cluster of differentiation).

Experimentální použití LDN u některých onemocnění

U některých chronických a autoimunitních onemocnění (např. systémová sklerodermie, dermatomyozitida, Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, fibromyalgie, roztroušená skleróza, Crohnova nemoc) byly dávky LDN použity v různých studiích k léčbě bolesti a zánětu (6, 11, 13). Toto použití je však stále v režimu off-label. Analgetický efekt LDN je zprostředkován blokáci MOR, DOR a v menším rozsahu i KOR receptorů v CNS, což vede ke zpětnovazebnému vzestupu počtu těchto receptorů a tím zlepšení endogenního endorfinového systému. Jako příčinu protizánětlivého efektu autoři uvádějí blokaci TLR4, a tím snížení produkce některých cytokinů. Experimentální podání LDN přineslo ve sledovaných studiích u pacientů snížení bolesti a zlepšení některých dalších příznaků onemocnění. Níže přinášíme výběr některých prací.

Younger a spolupracovníci (13) použili LDN (4,5 mg denně; 12 týdnů naltrexon, 4 týdny placebo; u kontrolní skupiny naopak) ve studii léčby **fibromyalgie**. U pacientů zaznamenali pokles bolesti, zlepšení kvality života a nálad. Vážné vedlejší účinky nebyly zaznamenány. Dle autorů může být příčinou zlepšení stavu pacientů působení naltrexonu na mikroglii v CNS skrze blokaci TLR4. Jiné vysvětlení je, že přechodná blokáda opioidních receptorů vede ke kompenzačnímu zvýšení hladiny endogenních opioidů i opioidních receptorů (5, 6, 13). To vede ke zlepšení zdravotního stavu a kvality života nemocných, včetně zmírnění bolesti a vlivu na imunitní systém. Dle pozdější studie (6) u pacientů s fibromyálií, kteří měli na začátku pokusu vyšší sedimentaci erytrocytů, došlo po podání LDN k většímu snížení bolesti. U pacientů s placebem ke změně bolesti nedošlo. Autoři výsledek vysvětlují protizánětlivým působením naltrexonu. V další studii (15) autoři zaznamenali vliv LDN (4,5 mg denně, 10 týdnů) u fibromyalgie na pokles hladiny prozánětlivých plazmatických markerů, snížení bolesti a dalších symptomů.

U aktivní **Crohnovy nemoci** bylo zjištěno, že naltrexon (4,5 mg denně, 12 týdnů) podporuje hojení sliznic (8). Pacienti s Crohnovou nemocí mají významně více exprimován TLR4 ve střevech (12). V citované studii (8) došlo u 88 % pacientů léčených naltrexonem k alespoň 70bodovému poklesu skóre CDAI (Crohn's disease activity index) ve

srovnání se 40 % pacientů s placebem. 78 % probandů vykázalo endoskopicky zjištělé zlepšení (pokles o 5 bodů v CDEIS – Crohn's disease endoscopy index severity score) v porovnání s 28 % u kontrolní skupiny. 22 % probandů dosáhlo úplné remise se skóre CDEIS < 3, ze subjektů užívajících placebo nikdo.

LDN bylo použito i u **roztroušené sklerózy** (4,5 mg/den, 8 týdnů) (16). Při léčbě naltrexonem oproti placebu došlo ke zlepšení kvality života a mentálních ukazatelů (MSQLI – Multiple sclerosis quality of life inventory). Autoři předpokládají, že LDN zvyšuje hladiny β -endorfinů, a tím přispívá ke zlepšení mentálního zdraví. Podávání LDN nemělo vliv na subjektivní vnímání fyzického stavu.

Působení LDN bylo zkoumáno také u **Sjögrenova syndromu** (první týden 1,5 mg denně, od druhého týdne 3 mg, postupně až 4,5 mg denně, 9 měsíců) (17). Léčba byla podána 47-leté pacientce. Již druhý týden užívání se zlepšil její subjektivní stav a laboratorní hodnoty (sedimentace erytrocytů, C-reaktivní protein, ALT – alaninaminotransferáza). Pacientka pocítovala zlepšení bolesti i únavy a došlo k poklesu zánětlivých markerů. Autor účinky LDN vysvětluje tím, že blokáde opioidních receptorů naltrexonem vede ke zvýšení hladiny endorfinů a inhibice aktivity mikroglii v CNS přes TLR4 vede k poklesu prozánětlivých faktorů.

Imunomodulační působení LDN bylo zkoumáno u potkaního modelu **revmatoidní artritidy** (3). Působení naltrexonu zde vedlo

k inhibici signální dráhy TLR4/NF- κ B ve slezině a v synoviální tkáni, a tím k regulaci imunitní odpovědi, snížení diferenciace osteoklastů, snížení destrukce kostí v kloubech a zmírnění zánětu. Dle autorů lze působení LDN vysvětlit následovně:

- regulací počtu a aktivity subpopulací pomocných, cytotoxických a regulačních T lymfocytů,
- regulací diferenciace a funkce makrofágů,
- ovlivněním funkce dendritických buněk (regulace fagocytózy, regulace exprese povrchových znaků MHC II, CD40, CD80, CD83 a CD86),
- snížením exprese prozánětlivých a zvýšením exprese protizánětlivých cytokinů,
- regulací imunitní odpovědi vedoucí k obnovení imunitní rovnováhy a zmírnění zánětu.

LDN jako doplněk terapie: klinické využití a limity

Potenciální indikace: Použití LDN bylo zkoumáno u stavů spojených s chronickou bolestí a/nebo zánětem, kde byla cílem úleva od bolesti a dalších symptomů, imunomodulace a zmírnění zánětu (Tab. 1). Literatura popisuje použití LDN např. u fibromyalgie, zánětlivých onemocnění střev vč. Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, Sjögrenova syndromu, revmatoidní artritidy, roztroušené sklerózy, Stiff-person syn-

Tab. 1. Vybrané studie týkající se použití LDN u některých chronických onemocnění publikované v posledních 10 letech, upraveno podle (18)

Onemocnění	Způsob provedení studie	Počet probandů	Dávkování, délka podávání	Hlavní výsledek
Fibromyalgie (22)	Prospektivní intervenční studie, RCT, DB/PC, křížový design	58	4,5 mg 1x denně. Léčba 21 dní, wash-out 10 dní, léčba 23 dní	Výsledky neprokázaly klinicky relevantní analgetickou účinnost léčby.
Fibromyalgie (23)	Prospektivní intervenční dose-response studie, sekvenční design, metoda up-and-down, jednoduše zaslepená	25	0,75–6 mg 1x denně, dávkovací interval 0,75 mg, 3 týdny	11 z 25 probandů hlásilo min. 30% snížení bolesti. Dávka efektivní pro 50 % probandů byla 3,88 mg, pro 95 % probandů 5,40 mg. Dávka 4,5 mg byla shledána jako vhodná u pacientů s fibromyalií.
Fibromyalgie (24)	Prospektivní intervenční studie, RCT, DB/PC, paralelní design	99	6 mg 1x denně, 12 týdnů	Studie neprokázala rozdíl oproti placebu v úlevě od bolesti.
Fibromyalgie a další chronické bolestivé stavy (25)	Retrospektivní observační kohortová studie	115	0,8–9,0 mg, nejčastěji 4,5 mg, 1x denně	65 % pacientů uvedlo zmírnění bolesti. 36 % pacientů užívání LDN přerušilo.
Fibromyalgie, syndrom chronické bolesti, roztroušená skleróza (26)	Retrospektivní observační studie	45	Fibromyalgie a roztroušená skleróza: 4,5 mg 1x denně; Syndrom chronické bolesti: 3,0 mg 1x denně	U 85,3 % pacientů s fibromyalií a syndromem chronické bolesti se stav zlepšil nebo zůstal stejný. Pacienti hlásili zlepšení energie (46,2 %), spánku (23,1 %) a nálady (30,8 %).
Roztroušená skleróza (27)	Retrospektivní observační kohortová studie	23 s LDN; 31 s LDN + glatiramer acetát (Copaxone)	3, 3,5 nebo 4 mg 1x denně, alespoň 3 měsíce	LDN bylo shledáno jako bezpečné a pokud bylo užíváno samostatně, nevedlo k exacerbaci symptomů onemocnění.
Idiopatické střevní záněty (28)	Prospektivní intervenční studie	47	4,5 mg 1x denně, 12 týdnů	Klinické zlepšení u 74,5 %, remise u 25,5 % pacientů.
Crohnova choroba (29)	Prospektivní intervenční studie, PC – uvedeny 2 případy ze studie	2	Pacient 1: 1 mg denně, během 1 měsíce zvýšeno na 4 mg denně. Po dobu 3 let pokračováno v 4,5 mg denně; Pacient 2: 1 mg, zvyšující se na 4,5 mg během 1 měsíce	Zmírnění zánětu sliznice gastrointestinálního traktu a zlepšení skóre klinické aktivity onemocnění.
Chronická muskulo-skeletální bolest (21)	Retrospektivní observační studie	41	Titrace začíná na 0,1 mg denně, zvyšuje se o 0,1 mg každý třetí den. Cílová dávka 6,0 mg/den.	Účinná dávka je idiosynkratická. Je nutná titrace dávky pro stanovení maximálně účinné dávky. Pacienti, u kterých selhala obvyklá fixní dávka LDN, by měli být znovu léčeni titračním schématem za účelem nalezení maximálně účinné dávky.

RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; DB/PC – dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie; PC – placebem kontrolovaná studie

dromu, pruritu u systémové sklerózy, dermatologických onemocnění (psoriáza, Hailey-Haileyova choroba, amyopatická dermatomyozitida, frontální fibrotizující alopecie a lichen planopilaris, Darierova choroba, acne/prurigo excoriée), sklerotizující mezenteritidy, syndromů chronické bolesti včetně diabetické neuropatie, syndromu posturální ortostatické tachykardie, stomatodynie, chronického únavového syndromu a post-covidového syndromu (18, 19). Použití LDN lze zvážit jako doplněk ke standardní léčbě zejména u fibromyalgie, Crohnovy choroby, roztroušené sklerózy a chronických bolestivých stavů.

Interakce: Při souběžném podávání LDN a **opioidních analgetik** je možné, že naltrexon vyblokuje opioidní receptory a sníží účinek opioidní analgezie (6). Dle jiných autorů se LDN a opioidní analgetika nemají podávat souběžně kvůli možnosti výskytu abstinenčních příznaků po vysazení opioidů (17). Je popsána interakce LDN a oxykodonu 5 mg vyžadující přechodný pobyt pacienta na jednotce intenzivní péče a terapeutické podání naloxonu (20). LDN by měla být vysazena minimálně 24 hodin nebo déle před **celkovou anestezí** při plánovaných operacích (17). Další interakce pro LDN nejsou v literatuře uvedeny.

Kontraindikace: Kontraindikace pro LDN nejsou v literatuře uvedeny.

Bezpečnost a snášenlivost: Studie nezaznamenaly závažné vedlejší účinky, lék byl obvykle dobře snášen a tolerován. Nejčastěji se jako vedlejší účinek uvádějí nespavost, živé sny, nauzea, bolest hlavy. Nežádoucí účinky jsou popisovány jako mírné a přechodné (18, 19).

Účinnost: Většina prací se zaměřuje na subjektivně vyjádřené ukazatele, jako je kvalita života, únava, kognitivní funkce, spánek, bolest a další projevy onemocnění. Studie z velké části prokazují, že LDN má subjektivní přínos oproti placebo, ale objektivní důkazy jsou u většiny z nich omezené. Některé studie pracují s nízkým počtem probandů nebo postrádají kontrolní soubor (18, 19). Malá část publikací neuvádí žádný účinek podávání LDN (18).

Dávkování: Dávkování LDN se pohybuje od 1 do 12,5 mg denně. Nejčastěji použitá dávka je 4,5 mg/den, podávaná obvykle na noc. Dávka LDN efektivní pro jednotlivé pacienty může být variabilní a někdy se stanovuje individuální titrací (např. 0,1–6 mg/den). Podávání LDN musí být dlouhodobé, v týdnech až měsících (18, 21). Naltrexon je v ČR registrovaný jako potahované tablety 50 mg. Nižší dávky je nutné připravit v lékárně, na základě lékařského předpisu a dle platné legislativy.

Právní a preskripční rámec: Použití LDN je v režimu off-label. Lékař smí lék takto použít jen ve výjimečných případech a musí pacienta o postupu informovat a seznámit ho s riziky; odpovědnost nese zdravotnické zařízení.

Závěr

Naltrexon působí jako neselektivní blokátor opioidních receptorů, soutěží s agonisty ve vazbě na receptory, a tím vytváří imunomodulační efekt, jelikož tyto receptory nacházíme i na imunitních buňkách a ve tkáních autoimunitními nemocemi postižených oblastí. LDN (low-dose naltrexone) použita v experimentálních studiích v některých případech působila imunomodulačně, protizánětlivě a snižovala vnímání bolesti. Použití LDN u zánětlivých a chronických autoimunitních onemocnění je však stále v režimu off-label a vyžaduje další výzkum. Dosavadní znalosti jsou roztržštěné a design studií je nejednotný, některé práce vycházejí z omezeného počtu probandů. Výhodou podávání LDN může být nízká cena, minimální vedlejší účinky, po ukončení léčby se nevyskytují abstinenční příznaky. Nevýhodou je např. nedostupnost tablet s odpovídající dávkou pro podání LDN. Podávání LDN se pohybuje mimo schválené použití této léčivé látky. Přestože některé studie a metaanalýzy signalizují příznivý účinek LDN na zmírnění bolesti a zánětu, obecně chybí standardizované klinické protokoly a robustní data pro jeho široké použití.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. DRUG: Naltrexone hydrochloride. [cit. 2025-06-25]. Available from: <https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?drug:D02095>.
2. Eisenstein TK. The role of opioid receptors in immune system function. *Front Immunol.* 2019 Dec 20; 10:2904.
3. Xu N, Wang Y, Zhao S, et al. Naltrexone (NTX) relieves inflammation in the collagen-induced-arthritis (CIA) rat models through regulating TLR4/NFκB signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2020. Feb; 79:106056.
4. Cant R, Dalgleish AG, Allen RL. Naltrexone inhibits IL-6 and TNF-α production in human immune cell subsets following stimulation with ligands for intracellular Toll-like receptors. *Front Immunol.* 2017 Jul 11; 8:809.
5. Li Z, You Y, Griffin N, et al. Low-dose naltrexone (LDN): A promising treatment in immune-related diseases and cancer therapy. *Int Immunopharmacol.* 2018 Aug; 61:178-184.
6. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol.* 2014 Feb 15; 33(4):451-459.
7. Dalefield ML, Scouller B, Bibi R, et al. The kappa opioid receptor: A promising therapeutic target for multiple pathologies. *Front Pharmacol.* 2022 Jun 20; 13:837671.
8. Smith JP, Bingaman SJ, 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 Jul; 56(7):2088-2097.
9. Matsunaga M, Isowa T, Murakami H, et al. Association of polymorphism in the human mu-opioid receptor OPRM1 gene with proinflammatory cytokine levels and health perception. *Brain Behav Immun.* 2009 Oct; 23(7):931-935.
10. Crist RC, Berrettini WH. The role of the δ opioid receptor gene, OPRD1, in addiction. In: Preedy VR. (ed). *Neuropathology of drug addictions and substance misuse. Volume 1: Foundations of understanding, tobacco, alcohol, cannabinoids and opioids.* Academic Press: Cambridge, Massachusetts (USA) 2016: 899-908. ISBN 97801280021312016.
11. De Carvalho JF, Skare T. Low-dose naltrexone in rheumatological diseases. *Mediterr J Rheumatol.* 2023 Mar 31; 34(1):1-6.
12. Garcia MM, Goicoechea C, Molina-Álvarez M, et al. Toll-like receptor 4: A promising crossroads in the diagnosis and treatment of several pathologies. *Eur J Pharmacol.* 2020 May 5; 874:172975.
13. Younger J, Noor N, McCue R, et al. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia. Findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb; 65(2):529-538.
14. Wang X, Zhang Y, Peng Y, et al. Pharmacological characterization of the opioid inactive isomers (+)-naltrexone and (+)-naloxone as antagonists of toll-like receptor 4. *Br J Pharmacol.* 2016 Mar; 173(5):856-869.
15. Parkitny L, Younger J. Reduced pro-inflammatory cytokines after eight weeks of low-dose naltrexone for fibromyalgia. *Biomedicine.* 2017 Apr 18; 5(2):16.
16. Cree BAC, Korniyeva E, Goodin DS. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010 Aug; 68(2):145-150.
17. Zashin S. Sjogren's syndrome: Clinical benefits of low-dose naltrexone therapy. *Cureus.* 2019 Mar 11; 11(3):e4225.

18. Leiber KK, Parker RW. Therapeutic uses and efficacy of low-dose naltrexone: a scoping review. *Cureus*. 2025 Mar 24; 17(3):e81086.
19. Patten DK, Schultz BG, Berlau DJ. 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.
20. Leonard JB, Nair V, Diaz CJ, et al. Potential drug interaction with opioid agonist in the setting of chronic low-dose opioid antagonist use. *Am J Emerg Med*. 2017 Aug; 35(8):1209.e3-1209.e4.
21. Marcus NJ, Robbins L, Araki A, et al. Effective doses of low-dose naltrexone for chronic pain – an observational study. *J Pain Res*. 2024 Mar 21; 17:1273-1284.
22. Bested K, Jensen LM, Andresen T, et al. Low-dose naltrexone for treatment of pain in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain Rep*. 2023 Jun 15; 8(4):e1080.
23. Bruun-Plesner K, Blichfeldt-Eckhardt MR, Vaegter HB, et al. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: investigation of dose-response relationships. *Pain Med*. 2020; 21:2253-2261.
24. Due Bruun K, Christensen R, Amris K, et al. Naltrexone 6 mg once daily versus placebo in women with fibromyalgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2024 Jan; 6(1):e31-e39.
25. Driver CN, D'Souza RS. Efficacy of low-dose naltrexone and predictors of treatment success or discontinuation in fibromyalgia and other chronic pain conditions: A fourteen-year, enterprise-wide retrospective analysis. *Biomedicines*. 2023 Apr 3; 11(4):1087.
26. Jahangiri AA, Lesko A, Nguyen K, et al. The efficacy of low-dose naltrexone as a therapeutic alternative for fibromyalgia, chronic pain syndrome, and multiple sclerosis: a retrospective chart review [abstract]. *PM R*. 2021; 13(1):S1.
27. Ludwig MD, Turel AP, Zagon IS, et al. Long-term treatment with low dose naltrexone maintains stable health in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016 Sep 29; 2:2055217316672242.
28. Lie MRKL, van der Giessen J, Fuhler GM, et al. Low dose Naltrexone for induction of remission in inflammatory bowel disease patients. *J Transl Med*. 2018 Mar 9; 16:55.
29. Weinstock L. Efficacy of low dose naltrexone in patients with Crohn's colitis and ileitis. *Gastroenterology*. 2022; 162(3S):S106-S107.