

Emma Roantree¹, Zbigniew Zylicz²¹Hull York Medical School, Wielka Brytania²Dove House Hospice, Chamberlain Road, Hull, 8DH, Wielka Brytania

Czy hipogonadyzm wywołany lekami opioidowymi stanowi istotny problem w opiece paliatywnej? Opis 4 chorych leczonych za pomocą substytucji hormonalnej

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2009; 2

Streszczenie

U wielu chorych długotrwale stosujących leki opioidowe rozwija się hipogonadyzm hipogonadotropowy z niedoborem testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S). Do głównych objawów hipogonadyzmu należą zmęczenie, obniżenie nastroju, spowolnienie procesów poznawczych, wzmożona wrażliwość na ból, brak miesiączki oraz utrata popędu płciowego. Prawdopodobnie hipogonadyzm jest również przyczyną rozwoju tolerancji na leki opioidowe, chociaż w tej kwestii nadal istnieją pewne wątpliwości. Zatem substytucja hormonalna testosteronem i/lub DHEA mogłaby prawdopodobnie zatrzymać to błędne koło, poprzez przywrócenie wrażliwości na leki opioidowe oraz zmniejszenie powyższych objawów, poprawiając w ten sposób jakość życia pacjenta. W niniejszym artykule opisano 4 przypadki chorych z nieustępującymi dolegliwościami bólowymi, leczonych objawowo za pomocą testosteronu lub DHEA. Z obserwacji autorów wynika, że substytucja tych hormonów ma potencjalnie korzystny efekt na odczuwalny ból, ale może w znaczący sposób zwiększyć toksyczność opioidów. Sugestie te mogą stanowić podstawę do przeprowadzenia kolejnych badań.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2009; 3, 2: 100–105

Słowa kluczowe: hipogonadyzm wywołany lekami opioidowymi, testosteron, DHEA, wrażliwość na ból, tolerancja na leki opioidowe

Wstęp

Leki opioidowe są podstawą kontroli bólu u chorych na raka [1], ale coraz częściej stosuje się je również u chorych bez nowotworów [2]. Jednym

z działań niepożądanych długoterminowego przyjmowania leków opioidowych jest zmniejszenie przeciwbólowego działania, które nazywa się tolerancją opioidową, oraz przeczulica bólowa wywołana przez leki opioidowe [3, 4]. Chorzy leczeni z powodu do-

Adres do korespondencji: dr med. Zbigniew Zylicz

Dove House Hospice

Chamberlain Road, Hull, 8DH, United Kingdom

e-mail: b.zylicz@dovehouse.org.uk

Tłumaczenie: lek. Joanna Jassem-Bobowicz

*Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2009, 3, 2, 100–105

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

legliwości bólowych żyją obecnie dłużej, zjawisko to staje się zatem coraz istotniejszym zagadnieniem w terapii bólu. Jedną, ale nie jedyną, składową tolerancji opioidowej jest rozwój hipogonadyzmu, który zmniejsza przeciwbólowe działanie leków opioidowych [5–8]. Spośród tej grupy preparatów buprenorfina cechuje się prawdopodobnie najmniejszym działaniem hamującym syntezę gonadotropin przysadkowych [9].

Hipogonadyzm wywołany stosowaniem leków opioidowych jest stanem klinicznym, który charakteryzuje się niskim stężeniem testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulphate*) w surowicy oraz objawami takimi jak obniżenie popędu płciowego i prognozy odczuwania bólu, brak miesiączki, pogorszenie napędu do działania, zmęczenie, obniżenie nastroju, spowolnienie procesów poznawczych, osłabienie siły i masy mięśniowej oraz zmniejszenie masy kostnej [10].

Hipogonadyzm wywołany stosowaniem leków opioidowych pierwszy raz opisano w latach 70. u chorych otrzymujących duże dawki metadonu z powodu uzależnienia od opioidów [11–13]. Wyniki badań przeprowadzonych w tej grupie pacjentów wykazały redukcję stężenia osoczowego testosteronu oraz obniżenie zainteresowania i popędu płciowego. Hipogonadyzm wywołany stosowaniem leków opioidowych może występować u wielu chorych na całym świecie, jednak do dziś problem ten pozostaje nierozpoznany i nieleczone. Nadal nie ustalono też częstości występowania tego zjawiska.

Podłoże kliniczne

W badaniu Absa i wsp. [8] u 25 z 29 mężczyzn długotrwale przyjmujących dokanałowo leki opioidowe udowodniono, że stężenie testosteronu w surowicy wynosiło poniżej 9 nmol/l, czemu towarzyszył obniżony popęd płciowy. W tym samym badaniu u wszystkich kobiet w okresie przedmiesiączkowym stwierdzono brak lub zaburzenia miesiączkowania oraz niskie stężenie LH, estradiolu i progesteronu w surowicy. U 18 z 23 kobiet w okresie pomenopauzalnym stężenia LH i FSH w osoczu były obniżone. Leki opioidowe powodowały także ośrodkową niewydolność kory nadnerczy (u 15%) i niedobór GH (u 15%). W tym badaniu nie oceniano natomiast stężenia DHEA-S.

Wyniki badania obejmującego 54 mężczyzn przyjmujących doustne leki opioidowe z powodu bólu pochodzenia nienowotworowego wykazały, że u 48 chorych (89%) stężenie testosteronu lub estrogenów było w dolnej granicy normy. Spadek stężenia hormonów zależał także od rodzaju przyjmowanych

leków opioidowych, dawkowania oraz sposobu podania preparatu. Spośród 45 mężczyzn (87%) otrzymujących leki opioidowe 39 osób nie zgłaszało zaburzeń erekcji przed rozpoczęciem terapii, natomiast po rozpoczęciu leczenia skarżyli się z powodu zaburzeń wzwodu lub obniżonego popędu płciowego [14]. W tym samym badaniu oceniono 47 kobiet w wieku 30–75 lat, które stosowały doustne lub przekórne leki opioidowe (fentanyl) w celu kontroli bólu nienowotworowego. Chore te porównano z grupą 68 kobiet, których nie poddano przeciwbólowemu leczeniu opioidami. Stwierdzono, że stężenia testosteronu, estradiolu i DHEA-S w osoczu były niższe o 48–57% u kobiet stosujących leki opioidowe. Także stężenia LH i FSH były niższe o około 30% u kobiet w okresie przedmiesiączkowym i o 70% u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Chore te często zgłaszały zmiany cyklu menstruacyjnego lub zanik miesiączki. U pacjentek po wcześniejszym usunięciu przydatków stężenie testosteronu było niższe o 39%. Chore te nie stosowały substytucji za pomocą estrogenów, co wskazywało na niedostateczne wytwarzanie hormonów androgenowych w nadnerczach [14].

Mechanizm powstawania hipogonadyzmu

Uważa się, że mechanizm, w którym leki opioidowe wpływają na obniżenie stężenia testosteronu, jest pierwotnie spowodowany ich hamującym wpływem na działanie przysadki mózgowej, obniżeniem stężenia gonadotropin oraz zmniejszeniem syntezy hormonów przez nadnercza i gonady [15]. Taki stan nazywa się hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Ponadto oprócz obniżenia stężenia gonadotropin, występuje spadek stężenia ACTH [16] oraz wzrost stężenia prolaktyny [17–19].

Podczas długotrwałego stosowania leków opioidowych następuje hamowanie wytwarzania beta endorfin, co może być odpowiedzialne za silniejsze odczuwanie bólu. Prawdopodobnie rosnące zapotrzebowanie na (egzogenne) opioidy stanowi kolejny mechanizm zwiększonej tolerancji leków opioidowych.

W prawidłowych warunkach LH jest wytwarzany w płacie przednim przysadki mózgowej jako odpowiedź na hormon uwalniający gonadotropinę (GnRH), produkowany w podwzgórzu. Hormon luteinizujący — LH — działa na komórki Leydiga znajdujące się w jądrach, pobudzając syntezę i wydzielanie testosteronu oraz innych hormonów androgenowych, w tym DHEA-S i androstendionu. Uważa się, że wydzielanie LH jest także regulowane przez

endogenne opioidy, dlatego u chorych długotrwale stosujących leki opioidowe stwierdza się zmniejszenie wytwarzania androgenów wywołane ich działaniem hamującym [20].

Testosteron jest dostępny w formie plastrów przezskórnych, tabletek doustnych, żelu oraz iniekcji domięśniowych o powolnym uwalnianiu, zaś DHEA jest dostępny bez recepty jako słaby lek androgenowy, w tabletkach po 10, 25 i 50 mg. Każda forma podania leku wiąże się z pewnym ryzykiem. Ogólnie, niepożądane działania testosteronu i DHEA są związane z aktywnością męskich hormonów płciowych. U kobiet mogą one być przyczyną tłustej cery, nadmiernego owłosienia ciała oraz trądziku. Objawom tym zwykle można zapobiec, stosując małe dawki leku. U mężczyzn może wystąpić zanik jąder, niepłodność i ginekomastia. Objawy te ustępują zwykle po zaprzestaniu leczenia. Istnieją też sprzeczne opinie na temat możliwości wywołania raka prostaty w wyniku substytucyjnego podawania testosteronu [10]. Leczenie substytucyjne testosteronem i DHEA może być skuteczne u młodych mężczyzn, natomiast u starszych chorych może nie odnieść skutku lub nawet działać toksycznie [21, 22].

Ryzyko wystąpienia policytemii jest niezależne od metody podania, ponieważ testosteron stymuluje erytropoezę [22, 23]. Często efekt ten może być pożądanym ze względu na wzrost stężenia hemoglobiny, jednak może być także przyczyną wystąpienia powikłań sercowych lub naczyniowo-mózgowych, jeśli któraś z tych chorób współistnieje. Ponadto, doustne stosowanie testosteronu może powodować hepatotoksyczność [24].

Wydaje się, że przyjmowanie egzogennej DHEA i/lub testosteronu może korygować objawy hipogonadyzmu, jednak nie wiadomo, czy jego leczenie zwiększa także przeciwbólowe działanie opioidów. W niektórych stanach bólowych dochodzi do wytwarzania wysokich stężeń steroidowych hormonów płciowych w rdzeniu kręgowym [25, 26].

Wiele badań wskazuje na różnice w odpowiedzi na ból pomiędzy płciami, zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Kobiety mają niższy próg odczuwania bólu niż mężczyźni [27–29], czego przyczyną są prawdopodobnie różne stężenia testosteronu.

Ostatnio oznaczano stężenie steroidowych hormonów płciowych u kilku chorych z opornym na leczenie bólem nowotworowym kontrolowanym za pomocą opioidów. U niektórych chorych z jawnymi objawami hipogonadyzmu zastosowano testosteron (u mężczyzn) lub DHEA (u kobiet). Poniżej opisano 4 sposoby odpowiedzi na zastosowanie androgenów.

Przypadek 1

U 66-letniego mężczyzny 8 lat temu rozpoznano wyściółczaka komórkowego rdzenia kręgowego. Leczenie neurochirurgiczne spowodowało trwałe zmiany w rdzeniu kręgowym i paraliż kończyn dolnych. Główną dolegliwością chorego był przewlekły ból odbytu i kończyn dolnych. Leczenie nie przyniosło poprawy. Pacjent przyjmował coraz większe dawki fentanylu (do 350 $\mu\text{g/h}$), doustną morfinę, do uzyskania dawki przeciwbólowej (do 1000 mg/dz.), ketaminę i gabapentynę. Niestety, leczenie to nie zawsze było wystarczające.

Stężenie testosteronu wynosiło 4,6 nmol/l (norma 7–25 nmol/l). Choremu przepisano tabletki zawierające 40 mg testosteronu 3 razy dziennie. Dawkę tę obniżono później do 40 mg 2 razy dziennie.

Odpowiedź pacjenta na leczenie pod postacią dostatecznej kontroli bólu była znacząca, ponieważ wcześniej chory twierdził, że ma „dobre i złe dni”, a po zastosowaniu terapii „dni były w miarę jednakowe, z towarzyszącymi pewnymi dolegliwościami bólowymi, ale o znacznie mniejszym nasileniu”. Zapotrzebowanie na morfinę zmniejszyło się do dawki 120 mg/dz. Mężczyzna czuje się lepiej i zauważył poprawę nastroju. Z powodu obaw chorego dotyczących hepatotoksyczności doustnego stosowania testosteronu po miesiącu zamieniono tabletki na plastry zawierające testosteron w dawce 5 mg/24 h. Chory stwierdził, że działanie plastrów było słabsze, ale gdy dawkowanie zostało 2-krotnie zwiększone, pacjent zaczął skarżyć się na zawroty głowy i nudności. Z powodu wysypki skórnej zaprzestano stosowania plastrów. Następnie chory stosował testosteron w żelu podawanym na skórę w dawce 5 g/dz. Pacjent odniósł korzyści ze stosowania żelu, ponieważ stwierdził, że „nawet jeśli zapomni zastosować lek, ból pojawia się później w ciągu dnia”. Dawkę żelu zwiększono do 10 g/dz., ponieważ stężenie testosteronu w badaniu kontrolnym nadal było niskie (3,5 nmol/l). Po 3 tygodniach stosowania wyższej dawki wystąpiły problemy z wybudzeniem chorego oraz zmniejszyła się częstość oddechów. Pacjenta przyjęto do szpitala, a dawkę fentanylu zmniejszono do 300 $\mu\text{g/h}$ oraz odstawiono testosteron. Obecnie chory odczuwa znacznie mniej dolegliwości bólowych.

Przypadek 2

Mężczyznę w wieku 50 lat poddano lobektomii i chemioterapii z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca. W trakcie torakotomii stwierdzono naciekanie opłucnej przez guz. Po zabiegu chory skar-

żył się na ostry ból pooperacyjny, który trwał nieprzerwanie przez 8 miesięcy. Terapia morfiną stosowaną doustnie oraz przezskórnym fentanylem i licznymi lekami wspomagającymi okazała się nieskuteczna. Mężczyzna przez krótki okres przyjmował diamorfinę w dawce 20 mg/24 h we wlewie podskórnym, co powodowało senność i uśmierzało ból jedynie częściowo. Po 8 miesiącach u chorego rozpoznano wznowę i włączono leczenie erlotinibem (Tarceva). Ze względu na utrzymujący się ból oznaczono osoczone stężenie testosteronu, które wyniosło 1,2 nmol/l (norma 7–25 nmol/l). Przed zastosowaniem testosteronu chory przyjmował następujące leki: buprenorfinę w plastrach 55 µg/h, pregabalin 100 mg 2 razy dziennie, MST 60 mg 2 razy dziennie, paracetamol 1500 mg, sevedol 50 mg na żądanie i deksametazon 1 mg raz dziennie. Po rozpoczęciu leczenia testosteronem w plastrach 5 mg/24 h uzyskano natychmiastowe zmniejszenie bólu w ciągu 24 godzin. Zmniejszeniu się objawów bólowych nie towarzyszyła zmiana objętości guza. Stężenie testosteronu w surowicy powoli wzrastało przez kolejne 4 miesiące do 4,8 nmol/l, 5,9 nmol/l i ostatecznie do 6,6 nmol/l.

Chory nadal nie miał dolegliwości bólowych, dzięki czemu stopniowo przyjmował niższe dawki leków przeciwbólowych. Obecnie pacjent stosuje następujące leki: buprenorfinę w plastrach 10 µg/h, pregabalin 50 mg 2 razy dziennie, paracetamol 1 g na żądanie, deksametazol 1 mg raz dziennie i erlotinib (Tarceva) 150 mg raz dziennie. Chory nie informował o żadnych istotnych działaniach niepożądanych testosteronu. Obecnie, po upływie kolejnych 4 miesięcy, pacjent nadal nie zgłasza dolegliwości bólowych, lepiej się czuje, jest aktywniejszy i odczuwa poprawę nastroju, natomiast nadal nie zauważył poprawy popędu płciowego. Po maksymalnym zmniejszeniu dawek leków przeciwbólowych planuje się zakończenie leczenia testosteronem.

Przypadek 3

Chory na szpiczaka mnogiego (wiek: 54 lata) cierpiał z powodu silnego bólu kości, mięśni i stawów. Dolegliwości bólowe wystąpiły już kilka miesięcy przed rozpoznaniem. Ból nigdy nie był dobrze kontrolowany. Jedynie po autologicznym przeszczepie szpiku kostnego pacjent nie miał dolegliwości bólowych. Jednak okres ten trwał zaledwie kilka miesięcy. Ból stawów i kości powrócił, mimo nieobecności szpiczaka w badaniu szpiku kostnego. Ból był silny, uogólniony, pogarszał się w czasie ruchu i przy głębszym wdechu. Częściowo ustępował po leczeniu skojarzonym metadonem w dawce 40 mg 2 razy dziennie, amitryptyliną 100 mg 2 razy dziennie i prednizo-

lonem 40 mg raz dziennie. Chory nie tolerował wyższych dawek metadonu z powodu nasilającej się duszności, ponadto zgłaszał obrzęk i tkliwość sutków, bez obecności wydzieliny. Stężenie testosteronu w osoczu wynosiło 3,9 nmol/l (norma 7–25 nmol/l), FSH 1,5 j./l (norma 2–9 j./l) i LH 3,9 j./l (norma 2–7 j./l). Hematolog zlecił domięśniowe iniekcje 250 mg testosteronu w formie *depo* co 4 tygodnie. W ciągu kilku dni po iniekcji chory opisywał dolegliwości jako „potworne” i „coraz gorsze każdego dnia”. Ból nasilał się i obejmował już całe ciało. Ponadto pacjent skarżył się z powodu duszności. Chorego przyjęto na Oddział Intensywnej Opieki Medycznej 8 dni po iniekcji z powodu duszności, krwioplucia i upośledzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło 163 µmol/l, a po iniekcji testosteronu wzrosło do 265 µmol/l). Dawkę metadonu zmniejszono do 5 mg 2 razy dziennie i kilka dni później wypisano pacjenta do domu. Osiem tygodni po iniekcji testosteronu w formie *depo* stężenie hormonu w osoczu nadal wynosiło 9 nmol/l. Chory potwierdził istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych, dzięki czemu łatwiej się poruszał mimo stosowania niższej dawki metadonu — 5 mg 2 razy dziennie.

Przypadek 4

U 29-letniej kobiety, u której rozpoznano gruczolakoraka macicy z przerzutami do kości, zastosowano radykalną histerektomię z salpingo-ooforektomią lewostronną i 12 cykli chemio- i radioterapii.

Objawy choroby były dobrze kontrolowane do momentu, gdy pacjentka zgłosiła się do szpitala z powodu prawostronnego bólu brzucha, nieodpowiadającego na leczenie fentanylem w plastrach do 200 µg/h oraz na wzrastające dawki doustnej morfiny aż do dawki 1400 mg/dz. Ból był zlokalizowany w prawej okolicy lędźwiowej i promieniował do pleców i bocznej części kończyny dolnej aż do kolana oraz zwiększał się w czasie ruchu. Przyczyną dolegliwości było podrażnienie nerwu pośladkowego górnego, bocznej skórnej gałązki nerwu biodrowo-podbrzusznego i bocznej skórnej gałązki nerwu podżebrowego XII. Chorą leczono bupiwakainą i iniekcjami DepoMedronu. Kobieta mogła wówczas zmniejszyć dzienną dawkę morfiny do 240 mg, co wystarczało do kontroli wszystkich dolegliwości bólowych. Po pewnym czasie pojawił się ból lewego biodra, którego nie dało się kontrolować nawet wyższymi dawkami leków opioidowych. Przerzuty kostne oraz złamanie kości udowej, które powodowały ból, leczono za pomocą prętu wewnątrzszpikowego i radioterapią. Dawki doustnych leków opioidowych zwiększono do 1200 mg/dz., lecz skutek

był niewielki. Chorą przyjęto do hospicjum w celu lepszej kontroli bólu. Pacjentka przy przyjęciu przyjmowała następujące leki: fentanyl 250 $\mu\text{g}/\text{h}$, doustny siarczan morfiny do 1000 mg/dz., deksametazon 6 mg raz dziennie, amitryptylina 25 mg raz dziennie, naproksen 500 mg 2 razy dziennie i 60 mg butyloskopolaminy dziennie. Interesujący jest fakt, że mimo tak wysokich dawek leków opioidowych, chora nigdy nie zgłaszała zapań. Stopniowo zmieniono fentanyl na buprenorfinę 70 $\mu\text{g}/\text{h}$, ale pacjentka nadal otrzymywała mały plaster z fentanylem 25 $\mu\text{g}/\text{h}$. Przy zastosowaniu takiego schematu leczenia dolegliwości bólowe były znacznie lepiej kontrolowane i kobieta mogła kilkakrotnie pójść do domu zobaczyć się z dziećmi. Następnie pacjentka znów zaczęła odczuwać silny ból lewego biodra, więc zwiększono dawkę buprenorfiny do 140 $\mu\text{g}/\text{h}$. W tym czasie stężenie DHEA-S było poniżej granicy wykrywalności wynoszącej 0,4 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (norma 1,8–10,3 $\mu\text{mol}/\text{l}$), a testosteronu 0,76 nmol/l (norma 0–4,1 nmol/l). Włączono terapię doustnym DHEA w dawce 50 mg/dz. Ustąpienie nocnych dolegliwości bólowych spowodowało, że chora rano czuła się bardziej wypoczęta. Jednak zaczęły pojawiać się u niej zaparcia, więc włączono środki przeczyszczające. W ciągu kolejnych kilku dni pacjentka nadal nie zgłaszała dolegliwości bólowych i czuła się lepiej. Niestety, jej stan szybko się pogorszył i chora zmarła po 2 dniach w stanie śpiączki.

Dyskusja

Oznaczenie stężeń hormonów płciowych u pacjentów z nieuleczalną chorobą nowotworową może pomóc w rozpoznaniu hipogonadyzmu. Potwierdzają to również poprzednie obserwacje u chorych na nowotwór oraz osób bez nowotworu, leczonych dużymi dawkami leków opioidowych [5, 8, 30].

Zastosowanie testosteronu lub DHEA u wszystkich chorych prowadziło do szybkiego zmniejszenia dolegliwości bólowych. Jednak u niektórych pacjentów, stosujących duże dawki leków opioidowych, testosteron znacznie zwiększał ich toksyczność, zmuszając do hospitalizacji 2 osób na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej. U obu opisanych chorych dawkę leków opioidowych zmniejszono, a testosteron odstawiono. Uzyskano długoterminową poprawę kontroli bólu, co sugerowało, że stosowanie wysokich dawek było przyczyną nadwrażliwości na ból i współistniejącego obniżenia osoczowego stężenia testosteronu i/lub DHEA-S.

U 1 pacjenta podawanie testosteronu pozwoliło na szybkie i całkowite pozbycie się długotrwałego, nieodpowiadającego na leczenie bólu po torakoto-

mii. Poprawa nastąpiła mimo braku zmian w obrazie tomografii komputerowej, co raczej wyklucza efekt działania immunochemioterapii. Prawdopodobnie długotrwały wpływ na stężenie hormonów płciowych był także skutkiem zamiany dotychczasowej farmakoterapii na przeskórny buprenorfinę. Wyniki badań wykazały, że lek ten nie obniża stężenia testosteronu [9, 31].

Zastosowanie DHEA u młodej kobiety leczonej za pomocą wysokich dawek opioidów nie wiązało się ze zwiększoną toksycznością, a pozwoliło uzyskać lepszą kontrolę bólu.

Nadal pozostaje wiele do wyjaśnienia, dlatego należy przeprowadzić odpowiednio zaprojektowane badania kliniczne. Prawdopodobnie istnieje silny związek między stosowaniem wysokich dawek leków opioidowych a hipogonadyzmem. Z jednej strony wiadomo, że hormony płciowe stosowane u chorych z bólem opornym na leczenie mogą przynieść korzyści, z drugiej zaś — testosteron może także znacząco zwiększać toksyczność leków opioidowych.

Z tego powodu, podobnie jak w zaleceniach obecnie obowiązujących w leczeniu przeczulicy bólowej spowodowanej opioidami [32], należy początkowo obniżyć dawkę tych leków. Już samo zredukowanie dawki opioidów może zmniejszyć supresję wydzielania hormonów, dzięki czemu stężenie hormonów płciowych wzrasta. Dlatego też substytucja testosteronu i/lub DHEA potencjalnie może być potrzebna najwyżej przez kilka tygodni lub miesięcy, co czyni dyskusję na temat ewentualnej indukcji nowotworów hormonozależnych bezzasadną.

Preparaty stosowane we wspomnianym leczeniu należy miareczkować, zaczynając od niskich dawek. Powinny to być także leki krótkodziałające, dzięki czemu ich efekt działania można szybko odwrócić, jeśli byłaby taka potrzeba. W trakcie terapii należy często sprawdzać stężenie testosteronu i DHEA we krwi.

Piśmiennictwo

1. Ferrell B., Levy M.H., Paice J. Managing pain from advanced cancer in the palliative care setting. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2008; 12: 575–581.
2. Trescot A.M., Helm S., Hansen H. i wsp. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2008; 11: S5–S62.
3. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J. Opioid Manag.* 2008; 4: 123–130.
4. DuPen A., Shen D., Ersek M. Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manag. Nurs.* 2007; 8: 113–121.
5. Daniell H.W. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J. Pain* 2008; 9: 28–36.

6. Rajagopal A., Vassilopoulou-Sellin R., Palmer J.L., Kaur G., Bruera E. Hypogonadism and sexual dysfunction in male cancer survivors receiving chronic opioid therapy. *J. Pain Symptom Manage* 2003; 26: 1055–1061.
7. Finch P.M., Roberts L.J., Price L., Hadlow N.C., Pullan P.T. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin. J. Pain* 2000; 16: 251–254.
8. Abs R., Verhelst J., Maeyaert J. i wsp. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2215–2222.
9. Bliesener N., Albrecht S., Schwager A., Weckbecker K., Lichtermann D., Klingmuller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 203–206.
10. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 482–492.
11. Cicero T.J., Meyer E.R., Bell R.D., Koch G.A. Effects of morphine and methadone on serum testosterone and luteinizing hormone levels and on the secondary sex organs of the male rat. *Endocrinology* 1976; 98: 367–372.
12. Mendelson J.H., Meyer R.E., Ellingboe J., Mirin S.M., McDougle M. Effects of heroin and methadone on plasma cortisol and testosterone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975; 195: 296–302.
13. Cicero T.J., Bell R.D., Wiest W.G., Allison J.H., Polakoski K., Robins E. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 882–887.
14. Daniell H.W. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J. Pain* 2002; 3: 377–384.
15. de la Rosa R.E., Hennessey J.V. Hypogonadism and methadone: hypothalamic hypogonadism after long-term use of high-dose methadone. *Endocr. Pract.* 1996; 2: 4–7.
16. Facchinetti F., Grasso A., Petraglia F., Parrini D., Volpe A., Genazzani A.R. Impaired circadian rhythmicity of beta-lipotrophin, beta-endorphin and ACTH in heroin addicts. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1984; 105: 149–155.
17. Shin S.H., Obonsawin M.C., Van Vugt D.A., Baby N., Jhamandas K. Morphine can stimulate prolactin release independent of a dopaminergic mechanism. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1988; 66: 1381–1385.
18. Zis A.P., Haskett R.F., Albala A.A., Carroll B.J., Lohr N.E. Prolactin response to morphine in depression. *Biol. Psychiatry* 1985; 20: 287–292.
19. Zis A.P., Haskett R.F., Albala A.A., Carroll B.J. Morphine inhibits cortisol and stimulates prolactin secretion in man. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9: 423–427.
20. Morley J.E. The endocrinology of the opiates and opioid peptides. *Metabolism* 1981; 30: 195–209.
21. Nair K.S., Rizza R.A., O'Brien P. i wsp. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1647–1659.
22. Conway A.J., Handelsman D.J., Lording D.W., Stuckey B., Zajac J.D. Use, misuse and abuse of androgens. The Endocrine Society of Australia consensus guidelines for androgen prescribing. *Med. J. Aust.* 2000; 172: 220–224.
23. Siddique H., Smith J.C., Corral R.J. Reversal of polycythemia induced by intramuscular androgen replacement using transdermal testosterone therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2004; 60: 143–145.
24. Tso S.C., Chan T.K., Todd D. Aplastic anaemia: a study of prognosis and the effect of androgen therapy. *Q. J. Med.* 1977; 46: 513–529.
25. Patte-Mensah C., Kibaly C., Boudard D. i wsp. Neurogenic pain and steroid synthesis in the spinal cord. *J. Mol. Neurosci.* 2006; 28: 17–31.
26. Barreto G., Veiga S., Azcoitia I., Garcia-Segura L.M., Garcia-Ovejero D. Testosterone decreases reactive astroglia and reactive microglia after brain injury in male rats: role of its metabolites, oestradiol and dihydrotestosterone. *Eur. J. Neurosci.* 2007; 25: 3039–3046.
27. Craft R.M., Mogil J.S., Aloisi A.M. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur. J. Pain* 2004; 8: 397–411.
28. Greenspan J.D., Craft R.M., LeResche L. i wsp. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007; 132 (supl. 1): S26–S45.
29. Mogil J.S., Chesler E.J., Wilson S.G., Juraska J.M., Sternberg W.F. Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000; 24: 375–389.
30. Rajagopal A., Vassilopoulou-Sellin R., Palmer J.L., Kaur G., Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004; 100: 851–858.
31. Hallinan R., Byrne A., Agho K., McMahon C.G., Tynan P., Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int. J. Androl.* 2009; 32: 131–139.
32. Zylicz Z., Twycross R. Opioid-induced hyperalgesia may be more frequent than previously thought. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1564.