

Zaburzenia seksualne u mężczyzn spowodowane stosowaniem opioidów

Opioid-induced sexual dysfunction in men

Bartłomiej Salata¹, Agnieszka Toczek-Wasiak², Agnieszka Kluczna^{1,3}, Tomasz Dzierżanowski¹

¹Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

²Zakład Medycyny Paliatywnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, Polska

³Zakład Medycyny Paliatywnej, Instytut Nauk Medycznych Uniwersytetu Opolskiego, Opole, Polska

Streszczenie

Seksualność jest istotnym aspektem życia, także dla pacjentów zbliżających się ku jego końcowi. Jednak funkcje seksualne w tej grupie pacjentów ulegają pogorszeniu w związku z chorobą podstawową, jej objawami, chorobami towarzyszącymi lub stosowanym leczeniem. Istotnym czynnikiem mogą być szeroko stosowane w opiece paliatywnej opioidy, prawdopodobnie wpływające na funkcje seksualne głównie poprzez hamowanie osi podwzgórze-przysadka-gonady. Skutkuje to zaburzeniami erekcji, pobudzenia seksualnego, pożądania oraz zmniejszoną ogólną satysfakcją z życia seksualnego. Ze względu na skąpe dane ciężko jest jednoznacznie wskazać opioidy charakteryzujące się niższym ryzykiem, wydaje się, że mogą to być buprenorfina, tapentadol, tramadol oraz opioidy krótkodziałające. Opcje terapeutyczne są nieliczne, a dowody pochodzą z pojedynczych badań i obejmują: terapię zastępczą testosteronem, bupropion, trazodon, antagonisty opioidowe, a także żeń-szeń. Często wielochorobowość pacjentów objętych opieką paliatywną wymaga brania pod uwagę również innych czynników etiologicznych oraz nakierowane na nie metody leczenia, utrudnia też wnioskowanie na temat istotności wpływu opioidów na funkcje seksualne.

Słowa kluczowe: ból, zaburzenia seksualne, zaburzenia erekcji, opioid.

Abstract

Sexuality is an important part of life, also for patients approaching death. However, sexual functions may be reduced in this group of patients due to the underlying disease, its symptoms, concomitant diseases, and treatment. Opioids, widely used in palliative care, may be a significant aetiological factor, influencing sexual functions probably mainly by the impact on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis, expressed in erectile dysfunction, lack of desire and arousal, and lowered overall sexual satisfaction. Scarce evidence causes difficulties in identifying opioids causing sexual dysfunctions to a lesser extent. Probably buprenorphine, tapentadol, tramadol, and short-acting opioids should be recommended. Based on little and weak evidence, the therapeutic options are testosterone replacement therapy, bupropion, trazodone, opioid antagonist, and ginseng. The common multimorbidity of palliative patients leads to considering also of other aetiological factors and individualized treatment, as well as complicate deducting the importance of opioids in inducing sexual dysfunctions.

Key words: pain management, sexual dysfunction, erectile dysfunction, opioid.

Adres do korespondencji:

Bartłomiej Salata, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska, e-mail: b.salatamed@gmail.com

WSTĘP

Seksualność jest istotnym aspektem życia, także dla pacjentów zbliżających się ku jego końcowi [1, 2]. Mimo to duża część z nich uważa, że nie otrzymu-

je należytej opieki nad tą sferą [3], a tylko jeden na dziesięciu pacjentów w stacjonarnej lub domowej opiece paliatywnej jest pytany przez lekarza o jakość swojego życia seksualnego [1]. Może być to spowodowane obawą lekarzy przed ingerowaniem

w intymną sferę życia pacjenta, osobistym dyskomfortem związanym z poruszaniem tego zagadnienia, niewystarczającą wiedzą, ograniczonym czasem lub też poczuciem nieumiejętności przeprowadzenia rozmowy na ten temat [2].

Pomimo braku badań na omawianej populacji pacjentów wydaje się, że istotnym czynnikiem etiologicznym, prawdopodobnie często pomijanym w diagnostyce, może być stosowanie opioidów, będących istotnym elementem leczenia bólu w opiece paliatywnej. Postęp medycyny w zakresie leczenia nowotworów sprawia, że zwiększa się prognozowany czas przeżycia pacjentów i wydłuża okres opieki paliatywnej, liczony już nie w tygodniach, ale w miesiącach i latach. Zwiększa się liczba tak zwanych *cancer survivors*, to jest chorych po udanym leczeniu przyczynowym nowotworu. W Stanach Zjednoczonych odsetek osób przeżywających ponad 5 lat po leczeniu onkologicznym wynosi blisko 2/3, a 10 lat – 40% [4]. Aż jedna trzecia z nich cierpi jednak na przewlekły ból i wymaga leczenia opioidami [5]. Zwiększa się zatem populacja chorych podejmujących czy utrzymujących życie seksualne, dla których przyjmowanie opioidów może być istotną przeszkodą w jego realizacji.

Niniejsza publikacja ma na celu podsumowanie aktualnej wiedzy i zwiększenie świadomości na temat związku stosowania opioidów z występowaniem zaburzeń funkcji seksualnych u mężczyzn.

ETIOLOGIA I PATOFIZJOLOGIA

Etiologia zaburzeń seksualnych u mężczyzn w opiece paliatywnej jest często wieloczynnikowa, co sprawia trudność w stawianiu diagnozy, a następnie wdrażaniu leczenia. Istotnymi czynnikami sprawczymi mogą być m.in. choroba podstawowa, objawy fizyczne, stosowane leczenie, deformacje ciała po interwencji medycznej, poczucie bycia nietrakcyjnym i przewlekłe zmęczenie [6, 7].

Mechanizmy wpływu opioidów na funkcje seksualne

Opioidy wpływają na funkcję seksualną prawdopodobnie głównie poprzez zmniejszanie wydzielania hormonów będących istotnym czynnikiem modulującym te funkcje. Istnieją doniesienia dotyczące ich wpływu na stężenia testosteronu, dehydroepiandrosteronu (DHEA) oraz prolaktyny.

Testosteron u mężczyzn zwiększa libido, stopień podniecenia, a także odgrywa rolę w wystąpieniu erekcji [8].

DHEA produkowany przez nadnercza prawdopodobnie działa głównie jako prohormon – w efekcie jego kolejnych przekształceń powstaje testosteron,

dihydrotestosteron, estron i estriol. Może wpływać pozytywnie m.in. na pożądanie, podniecenie, częstotliwość myśli o tematyce seksualnej oraz satysfakcję z fizycznych i emocjonalnych aspektów seksualności [9].

Prolaktyna najprawdopodobniej hamuje funkcje seksualne, m.in. opóźnia ejakulację i zmniejsza pożądanie. Jej stężenie wzrasta po wystąpieniu orgazmu – być może odpowiada za poczucie zaspokożenia seksualnego [10].

Wpływ opioidów na układ hormonalny jest najpewniej związany głównie z działaniem na oś podwzgórze-przysadka-gonady (ryc. 1). Receptory opioidowe μ (MOR) znajdują się w podwzgórzu [11], w przysadce [12] oraz prawdopodobnie w jądrach [13]. Może zatem zachodzić hamowanie zarówno pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny (GnRH) przez podwzgórze (wywołujące hipogonadyzm hipogonadotropowy), jak i wydzielania testosteronu bezpośrednio w jądrach [14]. Kolejny rozważany mechanizm jest związany ze zwiększeniem wydzielania przez przysadkę prolaktyny, która zmniejsza wydzielanie testosteronu, jednak był on wykazany tylko w badaniach przedklinicznych, nie zaobserwowano wzrostu stężenia prolaktyny w badaniach klinicznych [14]. Dodatkowo wytwarzanie DHEA w korze nadnerczy może być obniżane [14, 15], a z badania na szczurach, w którym zastosowano morfinę wynika, że może dochodzić do zwiększenia ekspresji mRNA enzymów rozkładających testosteron [16].

W metaanalizie obejmującej 52 badania hipogonadyzm występował u ponad połowy mężczyzn przyjmujących opioidy [17]. Co ciekawe, w jednym doniesieniu poddano w wątpliwość związek stężenia testosteronu całkowitego z wystąpieniem zaburzeń funkcji seksualnych u osób używających opioidów [18].

Stopień wpływu opioidu na układ hormonalny może być związany z jego powinowactwem do receptora opioidowego μ (MOR). Przymuszcza się, że opioidy o wysokim powinowactwie (buprenorfina, morfina, fentanyl, metadon) mogą wywierać większy wpływ niż opioidy o niższym powinowactwie (tramadol, oksykodon, tapentadol) [19]. Jednak brak jest dobrych jakościowo badań potwierdzających tę teorię.

Kolejny mechanizm jest związany z wpływem na receptory opioidowe μ (MOR) zlokalizowane w okolicy jądra przykomorowego podwzgórza, co skutkuje hamowaniem syntezy tlenku azotu (NO) będącego elementem szlaku neurologicznego odpowiedzialnego za wywołanie erekcji [21].

NARZĘDZIA DIAGNOSTYCZNE

Najpopularniejszymi narzędziami do diagnostyki i oceny skuteczności leczenia zaburzeń sek-

sualnych, poza standardowym wywiadem, są techniki typu *self-report* polegające na samoocenie pacjenta poprzez udzielenie odpowiedzi na pytania stawiane w kwestionariuszu. Wydaje się, że ułatwiają one lekarzowi zainicjowanie rozmowy na temat seksualnej sfery życia pacjenta oraz przeprowadzenie w tym kierunku diagnostyki. Mogą być one szczególnie przydatne dla lekarzy, którzy nie mają doświadczenia w zbieraniu wywiadu seksuologicznego.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-11 zaburzenia seksualne związane ze stosowaniem opioidów można oznaczyć kodem HA40.2 (*associated with use of psychoactive substance or medication*) [22].

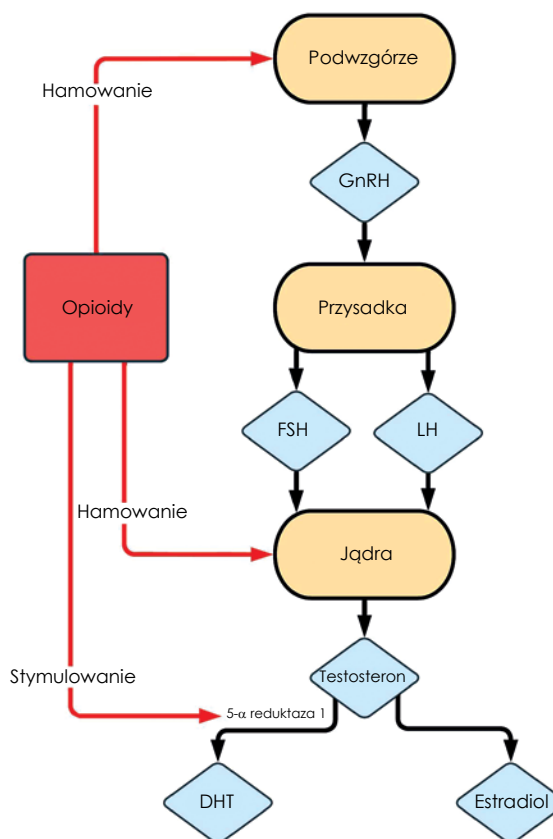
Międzynarodowy Indeks Funkcji Seksualnych Mężczyzn

Najczęściej stosowany jest Międzynarodowy Indeks Funkcji Seksualnych Mężczyzn (*International Index of Erectile Function – IIEF*). Jest to kwestionariusz składający się z 15 pozycji oceniający 5 obszarów (tab. 1) w okresie ostatnich czterech tygodni poprzedzających badanie [23].

W praktyce klinicznej wygodniejszy może się okazać kwestionariusz IIEF-5, czyli skrócona wersja IIEF składająca się z 5 pozycji [24].

Model PLISSIT

Pacjenci mogą nie zgłaszać problemów natury seksualnej, wychodząc z założenia, że jeśli pracownicy ochrony zdrowia nie poruszyli tego tematu to musi być on nieistotny [25]. Kluczowe jest zatem wytworzenie u pacjenta poczucia przyzwolenia na poruszenie tego intymnego tematu. Jest to pierwszy element modelu PLISSIT (*Permission, Limited information, Specific Suggestion, Intensive Therapy*), który wydaje się skutecznym schematem podejmowania tematu seksualności pacjenta [26]. Składa się on z czterech elementów: 1. Przyzwolenie (*Permission*) – poruszenie tematu sfery seksualnej w celu stworzenia u pacjenta poczucia przyzwolenia na pytania i wyrażenie obaw dotyczących tej sfery życia („Część pacjentów z Pani/Pana chorobą/leczeniem zastanawia się nad ich wpływem na funkcje seksualne, czy ma Pani/Pan związane z tym obawy?”); 2. Ograniczona informacja (*Limited information*) – przekazanie informacji w odpowiedzi na pytania pacjenta lub ze względu na własne obserwacje; 3. Szczegółowa sugestia (*Specific suggestion*) – przekazanie indywidualnych zaleceń dla danego pacjenta; 4. Intensywna terapia (*Intensive therapy*) – skierowanie do specjalistów zajmujących się zaburzeniami seksualnymi w przypadku braku skuteczności dotychczasowych zaleceń.



Ryc. 1. Schemat wpływu opioidów na hormony płciowe
Rycina opracowana na podstawie Coluzzi i wsp. [20].

EPIDEMIOLOGIA

Zaburzenia seksualne u mężczyzn w opiece paliatywnej

Brak jest badań dotyczących częstości zaburzeń seksualnych w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną.

Ponad połowa pacjentów może zgłaszać obniżenie jakości życia seksualnego w związku z zaawansowaną chorobą nowotworową i zastosowanym leczeniem [7]. Z kolei według metaanalizy, która objęła ponad 40 badań i 13 000 pacjentów zaburzenia erekcji (ZE) występują u 28,6% pacjentów w momencie diagnozy oraz u 42,7% po leczeniu nowotworu [27]. Głównymi predyktorami wystąpienia ZE okazały się zastosowane leczenie, umiejscowienie nowotworu oraz wiek.

Tabela 1. Obszary oceniane w Międzynarodowym Indeksie Funkcji Seksualnych Mężczyzn (IIEF)

Erekcja
Orgazm
Pożądanie seksualne
Satysfakcja ze stosunku seksualnego
Ogólna satysfakcja

Zaburzenia seksualne u mężczyzn przyjmujących opioidy

Niestety brak jest publikacji poruszających problem zaburzeń seksualnych w wyniku stosowania opioidów u osób objętych opieką paliatywną, a przedstawione poniżej dowody pochodzą z badań na innych populacjach pacjentów oraz osób uzależnionych od opioidów.

Z analizy elektronicznych danych 11 327 mężczyzn z bólem pleców pod kątem przepisywania opioidów, leków na zaburzenia erekcji oraz terapii zastępczej testosteronem (TZZ) wynika, że długość przyjmowania opioidu, jak i wysokość dawki korelują z prawdopodobieństwem przepisania leków na ZE lub TZZ [28]. W przypadku długoterminowego przyjmowania opioidu (> 120 dni lub co najmniej 10 recept w ciągu > 90 dni) 13,1% pacjentów otrzymywało wspomniane leki, przy czym w przypadku dawki większej niż 120 mg/doba równoważnej dawki morfiny (*oral morphine equivalent* – OME) – 19% w stosunku do 12,5% w przypadku pacjentów przyjmujących długoterminowo niższe dawki. Wśród pacjentów z bólem pleców nie przyjmujących opioidów prawdopodobieństwo to wyniosło 6,7%.

W kliniczno-kontrolnym badaniu Rajagopal i wsp. [29] oceniono częstość występowania hipogonadyzmu i zaburzeń seksualnych w populacji mężczyzn wolnych od choroby nowotworowej przez co najmniej rok. Grupa badawcza stanowiła 20 mężczyzn, którzy przez przynajmniej rok przyjmowali nie mniej niż 200 mg/doba dawki równoważnej morfiny. Dopasowano do niej grupę kontrolną pod względem rodzaju nowotworu i wieku pacjentów oraz zastosowanego leczenia. Pacjentom zmierzono stężenia całkowitego testosteronu, hormonu folikulotropowego (FSH) i luteinizującego (LH), a jakość funkcji seksualnych oceniono za pomocą kwestionariusza *Sexual Desire Inventory* (SDI). Odnotowano istotnie statystycznie niższe średnie stężenia wszystkich trzech hormonów w grupie badawczej (testosteron – 145 ng/dl vs 399,5 ng/dl; FSH – 2,85 IU/l vs 5,3 mIU/ml; LH – 1,8 mIU/ml vs 4,2 mIU/ml). Średni wynik w SDI wyniósł 18,5 w porównaniu z 40 w grupie kontrolnej i było to istotne statystycznie ($p = 0,01$).

W badaniu Venkatesh i wsp. [30] oceniono funkcje seksualne 100 mężczyzn z historią przynajmniej rocznego uzależnienia od opioidów (grupa kontrolna stanowiła 50 mężczyzn). U 48% (w grupie kontrolnej 8%) stwierdzono występowanie zaburzeń seksualnych według skali *Arizona Sexual Experiences Scale* (ASEX). Osłabione były: pożądanie (41% vs 8% w grupie kontrolnej), pobudzenie seksualne (29% vs 2%), zdolność osiągnięcia orgazmu (21% vs 0%), satysfakcja z orgazmu (25% vs 6%). 45% mężczyzn przyjmujących opioidy miało zaburzenia erekcji

określone jako mniej niż 25 punktów w skali IIEF, znacznie częściej niż w grupie kontrolnej (16%), a 92% osób z grupy badawczej miała zaburzoną przynajmniej jedną z pięciu funkcji badanych w skali IIEF (w grupie kontrolnej 16%).

W metaanalizie Zhao i wsp. [31] dziewięciu badaniom przekrojowym i jednego badaniu kohortowego obejmującej 8829 pacjentów w tym 2456 przewlekle przyjmujących analgetyki opioidowe, heroinę lub opium wykazano, że w tej grupie pacjentów ryzyko zaburzeń erekcji wzrasta dwukrotnie (ryzyko względne w badaniach przekrojowych $RR = 2,03$; 95% CI 1,73–2,39; $p < 0,001$). Zauważono silny związek pomiędzy długim przyjmowaniem opioidu (> 3 lat) i wystąpieniem ZE. Ryzyko względne było wyższe również u mężczyzn poniżej 50. roku życia ($RR = 2,21$).

Krótko vs długo działające opioidy

Kluczowe wydaje się odpowiedzenie na pytanie, jakie opioidy częściej powodują zaburzenia seksualne. Niestety dostępna literatura na ten temat jest bardzo skąpa, brak jest badań o wysokiej jakości porównujących różne grupy opioidów. Istnieje jedynie badanie porównujące stężenia testosteronu całkowitego u mężczyzn przyjmujących krótko oraz długo działające opioidy [32]. Wśród tych pierwszych hipogonadyzm występował u 34% (12/35), a wśród przyjmujących długo działające opioidy – u 74% (34/46). Po wzięciu pod uwagę indeksu masy ciała i średniej dawki dobowej opioidów, mężczyźni przyjmujący długo działające opioidy mieli 4,78 raza większe szanse na wystąpienie hipogonadyzmu niż grupa przyjmująca krótko działające opioidy. W tym badaniu nie było związku pomiędzy dobową dawką opioidów a prawdopodobieństwem wystąpienia hipogonadyzmu.

Tramadol

Z badania kliniczno-kontrolnego [33] wynika, że osoby przyjmujące tramadol mają istotnie pogorszone funkcje seksualne w porównaniu z grupą kontrolną, a heroina (diacetylmorfina) wywiera jeszcze większy negatywny wpływ. Grupy liczyły po 30 pacjentów. Średni wynik w skali IIEF dotyczący erekcji u osób przyjmujących heroinę wyniósł 8,6, tramadol – 15, natomiast w grupie kontrolnej – 29,9. W stosunku do grupy kontrolnej, mężczyźni przyjmujący tramadol mieli ponadto pogorszony orgazm, pożądanie i ogólną satysfakcję ze stosunku płciowego. Tramadol istotnie obniżał także stężenie wolnego testosteronu oraz LH, jednak nie korelowało to z pogorszeniem którejkolwiek z funkcji seksualnych. Również dzienna dawka nie korelowała ze stężeniem hormonów ani funkcjami seksualnymi.

Zauważono jednak ujemną korelację pomiędzy stężeniem wolnego testosteronu a długością przyjmowania opioidu oraz wiekiem pacjenta.

W innym badaniu [34], zaburzenia erekcji występowały u 44% osób przyjmujących tramadol oraz u 10% osób w grupie kontrolnej nie przyjmującej opioidów ($p = 0.001$). Tak jak w poprzednim badaniu, wpływ tramadolu był związany z długością jego przyjmowania, a nie z dawką. Częstość występowania ZE wyniosła 44%, 20% przy przyjmowaniu tramadolu 1–2 lata, 30,4% przy 2–5 latach oraz 63,6% w przypadku przyjmowania tramadolu dłużej niż 5 lat i wyniki te były istotne statystycznie ($p = 0.04$). W grupie przyjmującej tramadol częściej niż w grupie kontrolnej występowało również obniżenie libido (48% vs 16,7%; $p = 0,005$). Tramadol wywierał też negatywny wpływ na stężenie testosteronu całkowitego w surowicy ($p < 0,001$). Warto zwrócić uwagę, że powodem przyjmowania tramadolu zgłaszanym przez 20% pacjentów w tym badaniu była chęć zapobieżenia przedwczesnego wytrysku (jest to zastosowanie pozarejestrycyjne) [34]. Istnieją badania potwierdzające skuteczność w tym zastosowaniu, jednak jak dotąd dowody są skąpe i niskiej jakości [35]. W jednym badaniu na szczurach niższe dawki stymulowały wytrysk, podczas gdy wyższe charakteryzowały się efektem hamującym [36].

Morfina

Jak dotąd nie ma badań klinicznych dotyczących morfiny w odniesieniu do zaburzeń seksualnych. Istnieją jednak dane z badań na zwierzętach – podanie dootrzewnowe morfiny szczurom płci męskiej zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia erekcji, działanie to jest odwracane przez nalokson [37]. W tym przypadku efekt był wprost proporcjonalny do podanej dawki morfiny. Co ciekawe, w tym samym badaniu podanie samego naloksonu w najmniejszej z badanych dawek (0,1 mg/kg) również hamowało erekcję, a nie obserwowano tego efektu przy wyższych dawkach (1 mg/kg oraz 10 mg/kg).

Fentanyl

Brak jest badań dotyczących wpływu fentanylu na funkcje seksualne. Według charakterystyki jednego z produktów leczniczych zawierającego fentanyl powoduje on zaburzenia erekcji oraz zaburzenia funkcji seksualnych „niezbyt często” ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) [38].

Metadon

W metaanalizie Yee i wsp. [39] częstość występowania zaburzeń seksualnych wśród osób przyjmujących metadon wyniosła 52%. W 12 z analizowanych

publikacji dotyczących metadonu oceniono obecność zaburzeń erekcji – występowały u 46% pacjentów, a w 4 badaniach uwzględniono ocenę zmniejszonego pożądania seksualnego lub obniżonego libido, które występowały u 51% pacjentów.

We wspomnianej już metaanalizie Zhao i wsp. [31], stosowanie metadonu było związane z mniejszym ryzykiem wystąpieniem ZE (RR = 1,82) w porównaniu z innymi opioidami w tym badaniu (heroina, opium i inne; RR = 2,04), co może tłumaczyć poprawę funkcji seksualnych po włączeniu leczenia zastępczego metadonem [40].

Buprenorfina

W cytowanej już metaanalizie Yee i wsp. [39] częstość zaburzeń seksualnych wśród 182 osób przyjmujących buprenorfinę wyniosła 24%. W pracy tej wykonano również metaanalizę czterech badań porównujących występowanie zaburzeń seksualnych u pacjentów przyjmujących buprenorfinę i metadon – znacząco wyższym ryzykiem charakteryzuje się metadon (OR = 4; 95% CI). W innym badaniu tego autora [41] wykazano, że pacjenci przyjmujący buprenorfinę (średnia dawka 2,4 mg/doba) charakteryzują się wyższym pożądaniem seksualnym niż pacjenci stosujący metadon (średnia dawka 74,5 mg/doba) – odpowiednio 7,6 i 6,1 w tej domenie w skali IIEF oraz wyższym stężeniem testosteronu całkowitego – 18,5 nmol/l (metadon – 12,5 nmol/l). Z kolei w małym badaniu Hallinan i wsp. [40] w grupie 14 mężczyzn przyjmujących buprenorfinę i będących w związku, średni wynik w skali IIEF nie odbiegał znacząco od grupy kontrolnej oraz był lepszy od grupy przyjmującej metadon (53 pacjentów będących w związku) – 61 vs 50.

Wydaje się, że buprenorfina, jako częściowy agonista MOR, pomimo silnego powinowactwa do tych receptorów, może w mniejszym stopniu wpływać na stężenia hormonów płciowych i rzadziej wywoływać zaburzenia seksualne [42].

Tapentadol

W randomizowanym badaniu [43] porównano wpływ stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu oraz oksykodonu/naloksonu o przedłużonym uwalnianiu na stężenie testosteronu. Wzięto pod uwagę pacjentów z ciężkim przewlekłym bólem okolicy krzyżowej z komponentem neuropatycznym, którzy przed włączeniem terapii charakteryzowali się stężeniem testosteronu w granicach normy, byli w wieku ≤ 64 lat i ukończyli 12-tygodniowe leczenie wspomnianymi opioidami. W grupie przyjmującej oksykodon/nalokson u 45,5% pacjentów wystąpiło obniżenie stężenia testosteronu poniżej normy, podczas gdy w grupie stosującej tapentadol

nie wystąpiło istotne obniżenie stężenia testosteronu. Średnie dawki w tych podgrupach na etapie kontynuacji leczenia wynosiły 362 mg dla tapentadolu i 83 mg w przypadku oksykodonu/naloksonu.

Istnieją również inne badania sugerujące, że tapentadol może wpływać na stężenia hormonów płciowych w mniejszym stopniu niż oksykodon czy morfina [44].

Istotnym ograniczeniem prezentowanych badań jest brak kontroli pod kątem innych czynników etiologicznych zaburzeń seksualnych w badanych populacjach. Należy też mieć na uwadze, że większość badań dotyczy osób uzależnionych, stosujących opioidy w ramach terapii zastępczej uzależnienia od opioidów. Zatem nie można jednoznacznie przełożyć wyników cytowanych badań na populację pacjentów objętych opieką paliatywną, zwłaszcza przy braku kontroli pod kątem innych czynników etiologicznych.

LECZENIE ZABURZEŃ SEKSUALNYCH SPOWODOWANYCH OPIOIDAMI

Nieliczne są badania dotyczące metod leczenia zaburzeń seksualnych wywołanych stosowaniem opioidów. Mając na uwadze częsty brak możliwości zrezygnowania z opioidoterapii w grupie pacjentów objętych opieką paliatywną, istotny jest wybór opioidu, który w mniejszym stopniu wpływa na funkcję seksualną u osób podejmujących współżycie seksualne. Jednak zgodnie z przedstawionymi powyżej dowodami ciężko jest jednoznacznie wskazać taki opioid czy grupę opioidów. Wydaje się, że może to być buprenorfina, tapentadol oraz tramadol (tab. 2).

Terapia zastępcza testosteronem

W badaniu rejestracyjnym preparatu Testim (testosteron) sprawdzono skuteczność terapii testosteronem (1% żel, 5 lub 10 g/doba) wśród mężczyzn z hipogonadyzmem [45]. 90/849 pacjentów przyjmowało opioidy średnio przez 293 dni, stężenia wolnego testosteronu przed włączeniem leczenia były istotnie niższej w tej grupie względem osób nie stosujących opioidów, natomiast stężenia testosteronu całkowitego były porównywalne. W obydwu

Tabela 2. Możliwe terapie zaburzeń seksualnych spowodowanych opioidami

Terapia zastępcza testosteronem
Leki przeciwdepresyjne (bupropion, trazodon)
Antagonisty receptorów opioidowych (naltrekson, nalmefen)
Preparaty roślinne (olejek z róży damasceńskiej, żeńszeń)

grupach zanotowano poprawę funkcji seksualnych mierzonych kwestionariuszem BMSFI (*Brief Male Sexual Function Inventory*). Stopień poprawy mierzony po 1, 6 i 12 miesiącach był porównywalny pomiędzy grupami. Wielu pacjentów z grupy opioidowej nie była badana w już w pierwszym i kolejnych miesiącach. Ponadto wiele osób przestało w trakcie badania używać opioidów. Wobec powyższego, wyniki tego badania należy przyjmować z dużą ostrożnością. Kolejne dowody na pozytywny wpływ testosteronu na funkcje seksualne pochodzą z badań na mężczyznach z zespołem niedoboru androgenów wywołanym opioidami (*opioid-induced androgen deficiency – OPIAD*) [46, 47].

Istnieje również publikacja poddająca w wątpliwość skuteczność tej terapii – zgodnie z przeglądem systematycznym terapia zastępcza testosteronem może być skuteczna tylko w poprawie dolegliwości bólowych pacjenta i jego dobrostanu psychicznego [48].

Leki przeciwdepresyjne

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z placebo zbadano skuteczność bupropionu w terapii zaburzeń seksualnych u mężczyzn stosujących metadon [49]. Pacjenci przyjmowali średnio 70 mg metadonu przez średnio 46 miesięcy. W grupie badawczej 36 mężczyzn przyjmowało 150 mg bupropionu dwa razy dziennie. Średni wynik jakości erekcji mierzony w skali IIEF-15 poprawił się z 18,1 do 22,6, wystąpiła również poprawa satysfakcji ze stosunku seksualnego z 7 do 8,8. Wyniki te były istotne statystycznie w odniesieniu do grupy kontrolnej (odpowiednio $p = 0,03$ i $p = 0,02$).

Innym lekiem badanym u mężczyzn stosujących metadon był trazodon [50]. Badanie objęło 55 mężczyzn, którzy przez 4 dni przyjmowali 50 mg trazodonu, a następnie zwiększono dawkę do 100 mg i utrzymano leczenie przez kolejnych 6 tygodni. Średni w wynik w skali *Erectile Dysfunction Intensity Scale* (EDIS) poprawił się z 12,2 na 16,8 (gdzie 5–10 – ciężkie ZE; 11–15 – umiarkowane ZE; 16–20 łagodne ZE; 21–25 brak ZE).

Antagonisty receptorów opioidowych

Skuteczność antagonisty opioidowego zbadano w leczeniu idiopatycznego zaburzenia erekcji [51]. Pacjenci z grupy badawczej przyjmowali 25 mg naltreksonu przez 4 tygodnie, a następnie 50 mg naltreksonu przez kolejne 4 tygodnie. Wystąpiła u nich poprawa w liczbie porannych spontanicznych erekcji, zarówno w trakcie przyjmowania 25 mg, jak i 50 mg naltreksonu. Poprawa ta nie wystąpiła w grupie otrzymującej placebo. Libido jak i stężenie hormonu folikulotropowego, luteinizującego oraz testostero-

nu nie uległy statystycznie znaczącej zmianie zarówno w grupie badawczej, jak i placebo. Pobudzające erekcję działanie naltreksonu w grupie pacjentów nie przyjmujących opioidów autorzy przypisują antagonizowaniu endogennych opioidów, które mogą wykazywać się hamowaniem funkcji seksualnych i obniżaniem LH. Istnieje również doniesienie na temat pozytywnego wpływu na erekcję innego antagonisty opioidowego – nalmefenu [52]. Być może także podwyższa stężenia FSH, LH i testosteronu.

Preparaty pochodzenia roślinnego

Istnieją skąpe doniesienia na temat skuteczności stosowania preparatów roślinnych w zaburzeniach seksualnych wywołanych opioidami, takich jak olejek z róży damasceńskiej czy żeń-szeń. Skuteczność olejku z róży damasceńskiej została sprawdzona jedynie w małym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z placebo, wyłącznie wśród kobiet w trakcie terapii zastępczej metadonem [53]. Wykazano poprawę we wszystkich domenach skali *Female Sexual Function Index* (FSFI) po ośmiu tygodniach terapii. Nie ma jednak doniesień o skuteczności u mężczyzn. Z innego badania z randomizacją wynika, iż żeń-szeń może pozytywnie wpływać na funkcje seksualne w grupie pacjentów przyjmujących metadon, zarówno mężczyzn, jak i kobiet [54].

Metody niefarmakologiczne

Brak jest badań dotyczących skuteczności metod niefarmakologicznych w leczeniu zaburzeń seksualnych wywołanych stosowaniem opioidów. Jednak, jako że stosowanie tych leków może być tylko jednym z czynników etiologicznych należy rozważyć wykorzystanie standardowo stosowanych metod niefarmakologicznych w tych zaburzeniach. Należą do nich m.in. psychoterapia (terapia psychoseksualna) [55], fizjoterapia [56] oraz stosowanie przyrządów wspomagających erekcję [57].

WNIOSKI

Na podstawie przedstawionych dowodów należy przypuszczać, że analgetyki z grupy opioidów mogą być istotnym czynnikiem etiologicznym zaburzeń seksualnych wśród mężczyzn objętych opieką paliatywną. Prawdopodobnie zaburzą one funkcje seksualne poprzez wpływ na układ hormonalny oraz nerwowy, choć potrzebne są dalsze badania w celu jednoznacznego określenia mechanizmów patofizjologicznych. Do zaburzonych funkcji należą m.in. erekcja, pożądanie seksualne, pobudzenie seksualne, orgazm oraz ogólna satysfakcja z życia seksualnego. Opcje terapeutyczne

są nieliczne, a dowody pochodzą z pojedynczych badań i obejmują: terapię zastępczą testosteronem, bupropion, trazodon, antagonisty opioidowe, a także żeń-szeń. Mając na uwadze oczekiwania pacjenta co do sprawności jego funkcji seksualnych, warto rozważyć użycie takich opioidów, które prawdopodobnie rzadziej powodują zaburzenia tych funkcji. Jednak badania, których wyniki wskazywałyby takie opioidy są nieliczne, być może są to buprenorfina, tapentadol czy tramadol. Często wielochorobowość pacjentów objętych opieką paliatywną sprawia konieczność zwrócenia uwagi na inne czynniki etiologiczne zaburzeń seksualnych oraz nakierowane na nie metody leczenia. Utrudnia też wnioskowanie na temat istotności wpływu opioidów na funkcje seksualne, co rodzi potrzebę przeprowadzenia dobrych jakościowo badań w tej grupie pacjentów.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Lemieux L, Kaiser S, Pereira J, Meadows LM. Sexuality in palliative care: patient perspectives. *Palliat Med* 2004; 18: 630-637.
- Redelman MJ. Is there a place for sexuality in the holistic care of patients in the palliative care phase of life? *Am J Hospice Palliat Med* 2008; 25: 366-371.
- Schover LR, van der Kaaij M, van Dorst E, Creutzberg C, Huyghe E, Kiserud CE. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment. *Eur J Cancer* 2014; 12: 41-53.
- Glare PA, Davies PS, Finlay E i wsp. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1739-1747.
- Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.
- Shell JA. Sexual issues in the palliative care population. *Semin Oncol Nurs* 2008; 24: 131-134.
- Bond CB, Jensen PT, Groenvold M, Johnsen AT. Prevalence and possible predictors of sexual dysfunction and self-reported needs related to the sexual life of advanced cancer patients. *Acta Oncol (Madr)* 2019; 58: 769-775.
- Gannon JR, Walsh TJ. Testosterone and sexual function. *Urol Clin N Am* 2016; 43: 217-222.
- Traish AM, Pao Kang H, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA) – a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 2011; 8: 2960-82; quiz 2983.
- Kru Eger THC, Haake P, Hartmann U, Schedlowski M, Exton MS. Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 31-44.
- Bedos M, Antaramian A, Gonzalez-Gallardo A, Paredes RG. Paced mating increases the expression of μ opioid receptors in the ventromedial hypothalamus of male rats. *Behav Brain Res* 2019; 359: 401-407.
- Carretero J, Bodego P, Rodríguez RE, Rubio M, Blanco E, Burks DJ. Expression of the μ -opioid receptor in the anterior pituitary gland is influenced by age and sex. *Neuropeptides* 2004; 38: 63-68.
- Estomba H, Muñoa-Hoyos I, Gianzo M i wsp. Expression and localization of opioid receptors in male germ cells and the implication for mouse spermatogenesis. *PLoS One* 2016; 11.

14. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009; 25: 170-175.
15. Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain* 2006; 7: 901-907.
16. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P i wsp. Aromatase and 5-alpha reductase gene expression: modulation by pain and morphine treatment in male rats. *Mol Pain* 2010; 6: 69.
17. De Vries F, Bruin M, Lobatto DJ i wsp. Opioids and their endocrine effects: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1020-1029.
18. Cioe PA, Friedmann PD, Stein MD. Erectile dysfunction in opioid users: lack of association with serum testosterone. *J Addict Dis* 2010; 29: 455.
19. Ellis CR, Kruhlak NL, Kim MT, Hawkins EG, Stavitskaya L. Predicting opioid receptor binding affinity of pharmacologically unclassified designer substances using molecular docking. *PLoS One* 2018; 13: e0197734.
20. Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G. Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 1377-1388.
21. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 811-859.
22. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021. <https://icd.who.int/Browse11>. Licensed under Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO Licence (CC BY-ND 3.0 IGO).
23. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assesment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830.
24. Rosen R, Cappelleri J, Lipsky J, Pen AB. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 319-26
25. Hordern AJ, Street AF. Constructions of sexuality and intimacy after cancer: patient and health professional perspectives. *Soc Sci Med* 2007; 64: 1704-1718.
26. Bennett MR. PLISSIT interventions and sexual functioning: useful tools for social work in palliative care? *J Soc Work End Life Palliat Care* 2019; 15: 157-174.
27. Pizzol D, Xiao T, Smith L i wsp. Prevalence of erectile dysfunction in male survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Br J Gen Pract* 2021; 71: e372.
28. Deyo RA, Smith DHM, Johnson ES i wsp. Prescription opioids for back pain and use of medications for erectile dysfunction. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38: 909-915.
29. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004; 100: 851-858.
30. Venkatesh K, Mattoo SK, Grover S. Sexual dysfunction in men seeking treatment for opioid dependence: a study from India. *J Sex Med* 2014 Aug;11: 2055-2064.
31. Zhao S, Deng T, Luo L i wsp. Association between opioid use and risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2017; 14: 1209-1219.
32. Rubinstein AL, Carpenter DM, Minkoff JR. Hypogonadism in men with chronic pain linked to the use of long-acting rather than short-acting opioids. *Clin J Pain* 2013; 29: 840-845.
33. Hashim MA, el Rasheed AH, Ismail GAW i wsp. Sexual dysfunction in tramadol hydrochloride use disorder male patients: a case-control study. *Int Clin Psychopharmacol* 2020; 35: 42-48.
34. Kabbash A, el Kelany R, Oreby M, el Gameel D. Effect of tramadol dependence on male sexual dysfunction. *Interdiscip Toxicol* 2019; 12: 157.
35. Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E i wsp. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2015; 15: 6.
36. Kozyrev N, Coolen LM. Activation of mu or delta opioid receptors in the lumbosacral spinal cord is essential for ejaculatory reflexes in male rats. *PLoS One* 2015; 10: e0121130.
37. Gomez-Marrero J, Feria M, Mas M. Stimulation of opioid receptors suppresses penile erectile reflexes and seminal emission in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 31: 393-396.
38. Charakterystyka Produktu Leczniczego Matrifen.
39. Yee A, Loh HS, Maria H, Hashim H, Ng CG. The prevalence of sexual dysfunction among male patients on methadone and buprenorphine treatments: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2014; 11: 22-32.
40. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMaho, C, Tynan P, Attia J. Erectile dysfunction in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *J Sex Med* 2008; 5: 684-692.
41. Yee A, Loh HS, Loh HH, Riahi S, Ng CG, Sulaiman AHB. A comparison of sexual desire in opiate-dependent men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Ann Gen Psychiatry* 2019; 18: 25.
42. Varma A, Sapra M, Iranmanesh A. Impact of opioid therapy on gonadal hormones: focus on buprenorphine. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 36.
43. Baron R, Jansen JP, Binder A i wsp. Tolerability, safety, and quality of life with tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR in patients with severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Pain Practice* 2016; 16: 600-619.
44. Eichenbaum G, Göhler K, Etropolski M i wsp. Does tapentadol affect sex hormone concentrations differently from morphine and oxycodone? An initial assessment and possible implications for opioid-induced androgen deficiency. *J Opioid Manag* 2015; 11: 211-227.
45. Blick G, Khera M, Bhattacharya RK, Nguyen D, Kushner H, Miner MM. Testosterone replacement therapy outcomes among opioid users: the testim registry in the United States (TRiUS). *Pain Med* 2012; 13: 688-698.
46. Daniell HW, Lentz R, Mazer NA. Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *J Pain* 2006; 7: 200-210.
47. Basaria S, Travison TG, Alford D i wsp. Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain* 2015; 156: 280-288.
48. AminiLari M, Manjoo P, Craigie S, Couban R, Wang L, Busse JW. Hormone replacement therapy and opioid tapering for opioid-induced hypogonadism among patients with chronic noncancer pain: a systematic review. *Pain Med* 2019; 20: 301-313.
49. Yee A, Loh HS, Ong A, Guan Ng C, Sulaiman AH. Randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial of bupropion as treatment for methadone-emergent sexual dysfunction in men. *Am J Mens Health* 2018; 12: 1705-1718.
50. Tatari F, Farnia V, Nasiri RF, Najafi F. Trazodone in methadone induced erectile dysfunction. *Iran J Psychiatry* 2010; 5: 164.
51. Van Ahlen H, Piechota HJ, Kiasa HJ, Brennemann W, Klingmüller D. Opiate antagonists in erectile dysfunction: a possible new treatment option? Results of a pilot study with naltrexone. *Eur Urol* 1995; 28: 246-250.
52. Billington CJ, Shafer RB, Morley JE. Effects of opioid blockade with nalmeferne in older impotent men. *Life Sci* 1990; 47: 799-805.
53. Farnia V, Tatari F, Alikhan M i wsp. Rosa Damascena oil improved methadone-related sexual dysfunction in females

- with opioid use disorder under methadone maintenance therapy – results from a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res* 2017; 95: 260-268.
54. Farnia V, Alikhani M, Ebrahimi A, Golshani S, Sadeghi Bahmani D, Brand S. Ginseng treatment improves the sexual side effects of methadone maintenance treatment. *Psychiatry Res* 2019; 276: 142-150.
 55. McCarthy B, McDonald D. Assessment, treatment, and relapse prevention: male hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther* 2009; 35: 58-67.
 56. Stein A, Sauder SK, Reale J. The role of physical therapy in sexual health in men and women: evaluation and treatment. *Sex Med Rev* 2019; 7: 46-56.
 57. Wassersug R, Wibowo E. Non-pharmacological and non-surgical strategies to promote sexual recovery for men with erectile dysfunction. *Transl Androl Urol* 2017; 6: S776-S794.