

©Borgis

\*Aleksandra Kruszyńska, Jadwiga Słowińska-Srzednicka

## Wpływ opioidów na układ endokryny

### The impact of opioids on the endocrine system

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

#### Słowa kluczowe

opioidy, endokrynopatia opioidowa, hipogonadyzm, hipokortyzolemia

#### Keywords

opioids, opioid endocrinopathy, hypogonadism, hypocortisolism

#### Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

#### Adres/address:

\*Aleksandra Kruszyńska  
Klinika Endokrynologii  
Centrum Medyczne  
Kształcenia Podyplomowego  
Szpital Bielański  
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa  
tel. +48 (22) 834-31-31  
[akruszynska@cmkp.edu.pl](mailto:akruszynska@cmkp.edu.pl)

#### WSTĘP

Opiaty, czyli psychoaktywne alkaloidy opium, były używane przez ludzi od tysiącleci. Ich wykorzystanie jako środków odurzających czy uśmierzających ból było wielokrotnie opisywane, o opiatkach wspomina m.in. Homer w „Odysei”.

Opioidy to substancje lecznicze działające poprzez receptory opioidowe. Początkowo jako środek leczniczy stosowano opium, które otrzymywano poprzez wysuszenie soku mlecznego z niedojrzałych makówek maku

#### Streszczenie

Leki opioidowe są szeroko stosowane w leczeniu bólu, ze względu na najwyższą skuteczność analgetyczną związaną z wpływem na receptory opioidowe i hamowanie neurotransmisji także poprzez inne szlaki przekazywania. Znajdują się wśród leków uwzględnionych w drabinie analgetycznej WHO. Są to substancje o bardzo wysokim potencjale uzależniającego, a ich zużycie stale wzrasta. Stosowanie opioidów wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych i istotnym klinicznie, choć słabo poznanym i opisanym, wpływem na układ endokryny. Endokrynopatia opioidowa obejmuje szereg zmian w układzie hormonalnym człowieka, z których najlepiej opisane są hipogonadyzm i hipokortyzolemia. Zaburzenia te są zazwyczaj odwracalne po zaprzestaniu używania opioidu, ale może wystąpić konieczność terapii substytucyjnej. W prezentowanej pracy omówiono działanie opioidów, ich wpływ na układ endokryny, w szczególności supresyjne działanie na oś podwzgórze – przysadka – nadnercza i oś podwzgórze – przysadka – gonady, uwzględniając opisany u mężczyzn hipogonadyzm indukowany opioidami – OPIAD (ang. *opiate-induced androgen deficiency*) oraz pogłębienie hipogonadyzmu poprzez zwiększenie wydzielania prolaktyny. Uwzględniono potencjalny wpływ opioidów na stężenia innych hormonów u człowieka.

#### Summary

Opioid drugs have been widely used for pain treatment due to their highest analgesic properties. They act through the opioid receptors and have further influence on neurotransmission through other neurotransmitters. Opioids belong to the WHO analgesic ladder. They are potentially highly addictive, however the use of these substances is still growing. Many adverse effects may occur as a result of using opioids and their influence on the endocrine system is clinically important, although not well investigated. Opioid endocrinopathy covers many changes to the human endocrine system – hypogonadism and hypocortisolism are best known of those. Such endocrine changes are usually reversible when discontinuing the opioid drug, however substitution therapy may be recommended in some cases. In the presented article we describe the effects of opioids, their influence on the endocrine system, especially the suppression of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis and the hypothalamic – pituitary – gonadal axis. We also consider opiate-induced androgen deficiency (OPIAD) in men and worsening hypogonadism through increased prolactin secretion. Further, we look at the potential influence of opioids on the concentration of other human hormones.

lekarskiego (*Papaver somniferum*). W XVI wieku Paracelsus używał *laudanum*, czyli alkoholowej nalewki opium. W 1804 roku niemiecki farmaceuta Friedrich Serturmer wyizolował z opium morfinę, a w 1874 roku angielski farmaceuta Alder Wright uzyskał heroinę poprzez inkubację morfiny z kwasem octowym (1). Już w 1898 roku firma Bayer wprowadziła heroinę na rynek – był to najlepiej sprzedający się produkt wszechczasów (1), szybko jednak wycofano się z powszechnej dostępności heroiny z uwagi na niezwykle duży potencjał uzależniający.

Mak lekarski zawiera wiele substancji działających na różne receptory w organizmie człowieka. Wśród nich wyróżnić można alkaloidy benzoizochinolinowe (np. papaweryna, noskapina) oraz alkaloidy fenantrenowe, do których należą m.in.: kodeina, tebaina czy morfina, łączące się z receptorami opioidowymi, dla których naturalnymi ligandami w organizmie człowieka są opioidy endogenne, np. endorfiny, enkefaliny czy dynorfiny.

Opioidy uważane są za najbardziej nadużywaną na świecie grupę substancji. W medycynie nastąpiła liberalizacja prawa do przepisywania opioidów w celu leczenia bólu przewlekłego oraz rozwój medycyny paliatywnej, co spowodowało wyraźny wzrost zużycia opioidów (w USA oszacowano, że w latach 1999-2010 nastąpił czterokrotny wzrost) (2). Powstają więc programy zdrowia publicznego stawiające sobie za cel zmniejszenie ich zużycia i minimalizację skutków zdrowotnych.

## DZIAŁANIE OPIOIDÓW

Morfina i jej pochodne działają głównie poprzez receptory:

- $\mu$  – jest to działanie głównie przeciwbólowe i depresyjne w zakresie ośrodkowego oraz hamowanie perystaltyki jelit,
- $\kappa$  – powodując dysfurię, zwężenie źrenicy oka i sedację,
- $\delta$  – działając przeciwbólowo i anksjolityczne, ale powodując też dysfurię i omamy.

Niezwykle silne działanie opioidów związane jest z łączeniem się z receptorami nie tylko w mózgu, ale też w rdzeniu kręgowym, co skutkuje przeciwbólowym działaniem na różnych „piętrach” przewodzenia bólu. Dodatkowo pod wpływem opioidów dochodzi do zmniejszenia uwalniania się innych neuroprzekaźników, co potęguje efekt analgetyczny. Opioidy znajdują się na drugim i trzecim stopniu drabiny analgetycznej WHO.

Wśród leków opioidowych możemy wymienić szereg substancji, będących agonistami receptorów opioidowych, ich antagonistami lub mającymi działanie ago-antagonistyczne, podawanych do organizmu człowieka różnymi drogami. Są to m.in.:

- morfina – podawana dożylnie (*i.v.*), domięśniowo (*i.m.*), podskórnie (*s.c.*), doodbytniczo (*p.r.*), zewnątrzoponowo, podpajęczynówkowo lub doustnie (*p.o.*); krótko- i długodziałająca,
- kodeina – podawana *p.o.*, dihydrokodeina – również podawana *p.o.*,
- fentanyl – podawany przezskórnie – plastry, jako tabletki dopoliczkowe i *i.v.*,
- pentazocyna – podawana *i.v.*,
- buprenorfina – podawana przezskórnie (plastry), podjęzykowo (*s.l.*), *i.m.*, *i.v.*,
- oksykodon – podawany *p.o.*, *i.v.*, *s.c.*,
- petydyna – podawana *s.c.*, *i.m.*, *i.v.*,
- metadon – podawany *p.o.*; stosowany w leczeniu uzależnienia od opiatów,
- tramadol – podawany *p.o.*, *i.m.*, *i.v.*,
- heroina – podawana *s.c.*; w lecznictwie stosowana np. w Wielkiej Brytanii,

- tapentadol – podawany *p.o.*; nowy lek, działa na receptory opioidowe oraz na układ noradrenergiczny, stosowany w leczeniu np. bólu neuropatycznego,
- naltrekson – podawany *p.o.*; antagonist receptorów opioidowych,
- nalokson – podawany *s.c.*, *i.m.*, *i.v.*; antagonist receptorów opioidowych.

Wśród działań niepożądanych opioidów (w obecnym opracowaniu używając określenia „opioidy”, mamy na myśli agonistów receptorów opioidowych) najpoważniejszym jest depresja ośrodkowego oddechowego. Chorzy z niedoczynnością tarczycy mają zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania po zastosowaniu opioidów. Wśród powszechnie występujących działań niepożądanych opioidów można wymienić przewlekłe zaparcia, które wynikają z wpływu na receptory opioidowe w przewodzie pokarmowym. Opioidy mają wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w skrajnych przypadkach powodując wstrząs kardiogeny, oraz na układ immunologiczny, powodując jego supresję. Mają one także niezwykle duży potencjał uzależniający (psychicznie i fizycznie) – narkotyki opioidowe znajdują się wśród substancji, do których stosuje się „Jednolitą konwencję o środkach odurzających z 1961 r.” (wraz z poprawką 1972 r.), opisującą ograniczenia dostępu w celach pozamedycznych do leków.

## WPLYW OPIOIDÓW NA UKŁAD ENDOKRYNNY

Wiedza na temat endokrynnych i neuroendokrynnych skutków terapii opioidami jest ograniczona. Wprawdzie Charles Bruce w 1839 roku w raporcie z Indii pisał: „Opium zmniejsza liczebność populacji: kobiety mają mniej dzieci, a palacze opium są bardziej zniewieściali niż kobiety” (3), a pierwsze opisy hamującej efektu neuroendokrynnego opioidów na funkcję gonad i nadnerczy opisano pod koniec XIX wieku (1), jednak wiedza na ten temat nadal jest niepełna.

Endokrynopatie spowodowane opioidami są trudne do rozpoznania z uwagi na niespecyficzne objawy, często u chorych będących pod opieką paliatywną, u których objawy choroby rozrostowej i powikłań leczenia onkologicznego pochodzą z wielu układów i narządów, a odstawienie stosowanych opioidów nie jest możliwe. Opisuje się jednak endokrynopatię opioidową (ang. *opioid endocrinopathy*) (4), która może wystąpić niezależnie od drogi podania opioиду. Diagnozę można postawić po wykluczeniu innych przyczyn dysfunkcji przysadki mózgowej oraz wpływu stosowanych leków, m.in.: glikokortykoidów, androgenów, estrogenów czy antyandrogenów.

Opioidy (endo- i egzogenne) działają na podwzgórze, a także w przysadce mózgowej człowieka (5, 6). Poprzez receptory  $\mu$  wpływają na gonadotropiny – w szczególności na LH, a więc na oś podwzgórze-przysadka-gonady, a poprzez receptory  $\kappa$  i  $\delta$  – na hormon kortykotropowy (ACTH), czyli oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Opioidy wiążą się także z receptorami w jądrach męczyzn (5, 7), a także w tkance jajnika, zmniejszając proces sterydogenezy

jajnikowej (8). Te dwie osie – gonadalna i nadnercowa – są najlepiej poznane w zakresie wpływu opioidów na układ endokrywny człowieka.

### WPŁYW NA OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-GONADY U KOBIET I MĘŻCZYZN

Długotrwałe podawanie opioidów (w celach medycznych i pozamedycznych) hamuje sekrecję gonadoliberyny (GnRH) w podwzgórzu (4). U kobiet heroina podawana dożylnie powoduje w ciągu 4-6 godzin obniżenie stężenia LH (1). U połowy kobiet używających opioidów występują zaburzenia miesiączkowania, a 60% deklaruje zmniejszenie libido (9). U kobiet leczonych z powodu dolegliwości bólowych lekami opioidowymi vs nieopiodowymi obserwowano dwukrotnie częściej wtórny brak miesiączki i znacznie niższe stężenia estradiolu i LH (9). Z hipogonadyzmem wiąże się zwiększona częstość występowania osteoporozy (10).

U mężczyzn używających opioidów potwierdzono dużą częstość niedoboru testosteronu i opisano hipogonadyzm indukowany opioidami – OPIAD (ang. *opioid-induced androgen deficiency*) (11). Egzogenne opioidy zmniejszają wydzielanie GnRH i powodują obniżenie stężenia testosteronu. Heroina podawana dożylnie powoduje w ciągu 4-6 godzin obniżenie stężenia LH i testosteronu (1). W OPIAD stopień supresji testosteronu jest zależny od dawki i odwracalny (po odstawieniu agonistów lub zastosowaniu antagonistów receptorów opioidowych). W przeprowadzonej metaanalizie wykazano, że średnie stężenia testosteronu wynosiły 165 ng/dL (5,7 nmol/L) (12). Wśród objawów OPIAD występowały m.in.: zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji czy reakcje depresyjne. Kolejnym zaburzeniem mogącym wystąpić u mężczyzn stosujących opioidy, po ich odstawieniu, jest wytrysk przedwczesny.

Nie ma jednoznacznych danych dotyczących wpływu różnych opioidów na stopień hipogonadyzmu, choć uważa się, że najgłębsze zaburzenia powodują opioidy, które mają działanie czysto agonistyczne na receptory  $\mu$  (np. morfina czy fentanyl), mniejsze zaburzenia występują po stosowaniu tramalu lub buprenorfiny (13), a tapentadol ma stosunkowo mały wpływ na hormony płciowe.

Kolejnym mechanizmem pogłębiania hipogonadyzmu jest wpływ opioidów na podwzgórze poprzez działanie prolaktyny (PRL), której wydzielanie zwiększa się pod wpływem ich stosowania. Wzrost stężenia PRL powoduje zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-gonady ze wszystkimi konsekwencjami hipogonadyzmu, a u uzależnionych od opioidów kobiet opisywano brak miesiączki i mlekotok (14).

Leczenie endokrynopatii opioidowej polega przede wszystkim na zaprzestaniu podawania opioidów, zastępując je w leczeniu bólu substancjami działającymi poprzez inne mechanizmy. Skuteczna może być też zmiana preparatu na mający mniejszy supresyjny wpływ na hormony płciowe lub zmniejszenie dawki leku. U mężczyzn z hipogonadyzmem wtórnym do terapii opioidami stosowano z powodzeniem testoste-

ron. U obu płci należy diagnozować i leczyć wtórną do hipogonadyzmu osteopenię/osteoporozę.

### WPŁYW NA OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA

Supresyjny wpływ opioidów na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza wynika z hamowania wydzielania kortykoliberyny (CRH) i ACTH, a także zmniejszenia odpowiedzi nadnerczy w zakresie wydzielania kortyzolu pod wpływem ACTH (1, 15). Wykazano, że w ciągu kilku godzin od podania opioidu stężenie kortyzolu ulega obniżeniu (1), a efekt ten jest odwracalny po podaniu naloksonu (15). Podczas przyjmowania opioidów może wystąpić głęboka hipokortyzolemia, znaczenie której jest nie do końca jasne (4) (być może jest reakcją adaptacyjną – opisywano głęboką hipokortyzolemię bez spadku ciśnienia tętniczego); nie musi powodować objawów klinicznych. Opisywano jednak też przełomy nadnercowe, trudne do różnicowania klinicznego ze wstrząsem kardiogenym, który może wystąpić po stosowaniu morfiny. Substytucyjne stosowanie glikokortykoidów może być uzasadnione u konkretnych chorych, w zależności od stanu klinicznego. Opioidy powodują także zmniejszenie stężeń DHEA-S u kobiet i mężczyzn (1), a także zmniejszają nadnerczową produkcję testosteronu.

### WPŁYW NA POZOSTAŁE HORMONY

Stosowanie opioidów powoduje:

- zwiększenie wydzielania wazopresyny (ADH), co zmniejsza diurezę,
- zwiększenie wydzielania hormonu wzrostu (GH) podczas krótkotrwałego stosowania, zmniejszenie stężeń GH podczas stosowania przewlekłego (16),
- obniżenie IGF-1,
- opisywano obniżenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), ale są też doniesienia o braku wpływu opioidów na TSH.

Wpływ opioidów na stężenia hormonów przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Wpływ opioidów na stężenia wybranych hormonów

Hormon	Stężenie
GnRH	obniżone
LH (FSH)	obniżone
testosteron (jądrowy i nadnerczowy)	obniżone
estradiol	obniżone
progesteron	obniżone
CRH	obniżone
ACTH	obniżone
kortyzol	obniżone
DHEAS	obniżone
prolaktyna	podwyższone
TSH	bez zmian/obniżone
IGF-1	obniżone
GH	obniżone (wpływ przewlekły) zwiększone (wpływ krótkotrwały)
ADH	podwyższone

## PODSUMOWANIE

Powszechnie stosowane w leczeniu bólu opioidy mogą powodować występowanie działań niepożądanych z wielu układów i narządów.

Stosowanie opioidów wpływa na funkcję osi podwzgórze-przysadka, szczególnie hamuje oś gonadową i nadnerczową. Hipokortyzolemia występuje

często, ale jej znaczenie kliniczne nie jest do końca określone. W zależności od opioidów endokrynopatii odstawienie, zmniejszenie dawki opioidów lub zamiana na lek o mniejszym wpływie na układ endokryny jest postępowaniem zasadniczym; po ocenie objawów klinicznych należy rozważyć suplementację hormonami płciowymi i glikokortykoidami.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ho K: Endocrine consequences of opiate therapy. Meet the Professor Book, ENDO 2016: 153.
2. Manchikanti L, Hetm S 2<sup>nd</sup>, Fellows B et al.: Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012; 15: ES9-ES38.
3. Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, Wass JA: Opioid induced hypogonadism. *BMJ* 2010; 341: 4462.
4. Katz N, Mazer NA: The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009; 25: 170-175.
5. Cicero T: Effects of exogenous and endogenous opiates on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male. *Fed Proc* 1980; 39: 2551-2554.
6. Jordan D, Tafani JAM, Ries C et al.: Evidence for multiple opioid receptors in the human posterior pituitary. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: 883-887.
7. Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG et al.: Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med* 1975; 292: 882-887.
8. Kaminski T: The involvement of protein kinases in signaling of opioid agonist FK 33-824 in porcine granulosa cells. *Anim Reprod Sci* 2006; 91: 107-122.
9. Daniell HW: Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 2008; 9: 28-36.
10. Pedrazzoni M, Vescovi PP, Maninetti L et al.: Effects of chronic heroin abuse on bone and mineral metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 42-45.
11. Daniell HW, Lentz R, Mazer NA: Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid induced androgen deficiency (OPIAD). *J Pain* 2006; 7: 200-210.
12. Bawor M, Bami H, Dennis BB et al.: Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2015; 149: 1-9.
13. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A et al.: Plasma testosterone and sexual function in men on buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 203-206.
14. Pelosi MA, Sama JC, Caterini H et al.: Galactorrhea-amenorrhea syndrome associated with heroin addiction. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 996-970.
15. Grossman A, Gaillard RC, McCartney P et al.: Opiate modulation of the pituitary-adrenal axis: effects of stress and circadian rhythm. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17: 279-286.
16. Abs R, Verbelst J, Maeyaert J et al.: Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2215-2222.

otrzymano/received: 10.11.2017  
zaakceptowano/accepted: 30.11.2017