ANDROGENA DEFICIJENCIJA KOD MUŠKARACA IZAZVANA OPIOIDIMA (OPIAD SINDROM)

Milijana Miljković¹, Natalija Konstantinović¹, Nemanja Rančić^{1,2}, Viktorija Dragojević Simić^{1,2}

¹Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

²Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane, Beograd

OPIOID-INDUCED ANDROGEN DEFICIENCY IN MALES (OPIAD SYNDROME)

Milijana Miljković¹, Natalija Konstantinović¹, Nemanja Rancić^{1,2}, Viktorija Dragojević Simić^{1,2}

¹Centre for Clinical Pharmacology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

²Medical Faculty Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Iako su mnogi efekti opioida dobro proučeni, efekti na hipogonadalu osovinu manje su poznati. Opioidi izazivaju pad nivoa testosterona izmenom normalnog lučenja gonadotropina ili promenama u odgovoru prednjeg režnja hipofize na ove hormone. Dugodelujući opioidi, kao što su morfin-sulfat, metadon, fentanil i oksikodon, koji se koriste u lečenju hroničnog bola, često izazivaju androgenu deficijenciju (OPIAD – Opioid-Induced Androgen Deficiency). Do značajnog smanjenja nivoa testosterona dolazi već pri primeni 100–200 mg oralne formulacije morfina. Ovaj efekat se ostvaruje izmenom normalnog pulsog oslobađanja gonadotropina, ali i promenama u odgovoru prednjeg režnja hipofize na hormon koji oslobađa gonadotropine, što zajedno smanjuje sekreciju hormona hipofize, luteostimulirajućeg i folikulostimulirajućeg hormona. To za posledicu ima smanjenje stimulacije testisa na produkciju testosterona, odnosno nastanka hipogonadizma. Cilj ovog prikaza jeste da ukaže na nastanak endokrinih poremećaja usled hronične upotrebe opioida i da naglasi potrebu za daljim istraživanjem u ovoj oblasti, da bi se omogućio bolji kvalitet života pacijenata obolelih od maligne bolesti.

Ključne reči: analgetici, opioidni; hronični bol; neoplazije; neželjena dejstva i reakcije u vezi sa lekovima; hipogonadizam.

UVOD

S obzirom na sve veću učestalost malignih bolesti širom sveta u terapiji kancerskog bola povećana je upotreba analgetika iz grupe opioida. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije 2012. godine je zabeleženo 14,1 miliona novodijagnostikovanih i 8,2 miliona umrlih pacijenata od maligne bolesti (1). Dugotrajna upotreba opioida udružena je sa endokrinopatijom koja se, između ostalog, manifestuje androgenom deficijencijom. Androgena deficijencija izazvana opioidima (OPIAD sindrom ili opioid-induced androgen deficiency syndrome) nastaje kao posledica niskih vrednosti folikulostimulirajućeg (FSH) i lutenizirajućeg (LH) hormona u serumu, što je i uzrok

ABSTRACT

Although many of the effects of opioids are well studied, their activity on the hypogonadal axis is less known. Opioids lead to a decreased level in testosterone by changing the normal excretion of gonadotropins or as a result of changes in the anterior pituitary gland response to these hormones. Long-acting opioids, such as morphine sulfate, methadone, oxycodone and fentanyl, which are used in the treatment of chronic pain, often lead to androgen deficiency induced by opioids (OPIAD-Opioid-Induced Androgen Deficiency). A significant decrease in testosterone levels already occurs during application of 100 to 200 mg of morphine oral formulation. This effect is realized by modifying the normal pulsatile release of the gonadotropins, but also by changing in the response of the anterior pituitary gland up gonadotropin-releasing hormone, which altogether lead to reduced secretion of pituitary hormones, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. As a result, the reduction in the stimulation of testosterone production in the testes occurs and it leads to hypogonadism. The aim of this review to point out to the occurrence of endocrine disorder caused by chronic use of opioids, as well as to emphasize the need for further research in this area in order to provide a better quality of life for patients with malignant diseases.

Key words: analgesics, opioid; chronic pain; neoplasms; drug-related side effects and adverse reactions; hypogonadism.

neadekvatne produkcije polnih hormona (testosterona i estrogena) i nastanka hipogonadizma (2, 3).

Simptomi i znaci hipogonadizma uključuju gubitak libida, erektilnu disfunkciju, sterilitet, depresiju i anksioznost, poremećaj spavanja, normocitnu normohromnu anemiju, smanjenje mišićne mase, osećaj premora i slabosti, noćno znojenje i valunge, irregularnost menstrualnog ciklusa, galaktoreju, smanjenu maljavost i smanjenje mineralne gustine kostiju, što za posledicu ima osteoporozu (4–6). OPIAD sindrom se javlja kod pacijenata obolelih od maligne bolesti, kod kojih se u terapiji bola koriste opioidi, bez obzira na vrstu i lokalizaciju maligniteta (2, 3).

Iako su mnogi efekti opioda dobro proučeni, dejstva na hipotalamo-hipofizno-gonadalnu osovinu manje su poznata. Budući da se opiodi daju radi postizanja analgezije, oni imaju mnoge dobro poznate neželjene efekte, uključujući mučninu, povraćanje, zatvor, urinarnu retenciju, suva usta, halucinacije, mioklonuse i sedaciju (7). Ovi neželjeni efekti su uobičajeni i zahtevaju rano prepoznavanje i lečenje. Međutim, u poslednje vreme, pažnja je fokusirana na manje poznate neželjene efekte opioda, kakav je i hipogonadizam (8). Naime, opiodi dovode do pada nivoa testosterona ili izmenu normalnog lučenja gonadotropina ili promene u odgovoru prednjeg režnja hipofize na ovaj hormon. Takođe je prisutan i direktni efekat opioda na nivou gonada (3).

Tačan mehanizam kojim hronična upotreba opioda izaziva hipogonadizam za sada nije potpuno jasan. Jedna od mogućnosti je da endogeni opiodi učestvuju u regulaciji sekrecije gonadotropina, tako što suprimiraju njihovo oslobađanje. Pretpostavlja se da postoji povezanost između uzete doze opioda, dužine njihove primene i razvoja hipogonadizma (9).

Cilj našeg rada jeste da ukaže na poremećaj nivoa testosterona usled hronične upotrebe opioda i da naglasi potrebu za daljim istraživanjem u ovoj oblasti da bi se omogućio bolji kvalitet života pacijenata obolelih od maligne bolesti. Budući da je utvrđeno da je osetljivost na opioide veća kod muškaraca nego kod žena (10), u našem prikazu ograničili smo se na muškarce obbolele od maligne bolesti koji tokom terapije opiodima nisu istovremeno bili na hemioterapiji i/ili radioterapiji. Ovaj problem je manje relevantan kod pacijenata koji su u aktivnoj fazi lečenja ili čija je bolest u uznapredovaloj fazi, jer se kod njih uporedo sa opiodima primenjuju i hemioterapija i/ili radioterapija, koje takođe mogu dovesti do hipogonadizma (10).

Hipotalamo-hipofizno-gonadalna osovina: fiziološki aspekti

Hipotalamo-hipofizno-gonadalna osovina ima veliki značaj za normalnu funkciju gonada (slika 1). Iz hipotalamusa se periodično, na svakih 70–120 minuta, sekretuje hormon koji oslobađa gonadotropine (gonadoliberin ili GnRH) (11, 12). Poluživot GnRH iznosi 2–5 minuta. Oslobađanje GnRH stimulirano je melatoninom iz pinealne žlezde, a inhibisano testosteronom, inhibinom, hormonom koji oslobađa kortikotropin, opiodima, stresom ili teškim opštim stanjem pacijenta (12). GnRH se vezuje za receptore za GnRH, koji se nalaze na membrani ćelija adenohipofize, i stimuliše sekreciju uravnotežene količine gonadotropina, tj. folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) (13). Povećanje frekvence pulsog oslobađanja GnRH povećava sekreciju LH, ali

smanjuje sekreciju FSH, a dalje povećanje frekvence oslobađanja GnRH zaustavlja oslobađanje gonadotropina. U testisima FSH ima važnu ulogu u razvoju spermatogeneze, a utiče i na Sertolijeve ćelije da luče inhibin (11). Inhibin obezbeđuje negativnu povratnu spregu na nivou hipofize i inhibira sekreciju FSH. U Leydigovim ćelijama testisa LH stimuliše proizvodnju testosterona. Sekrecija GnRH zavisi od povratne kontrole gonadalnih hormona (testosteron, estradiol, progesteron). Testosteron inhibira učestalost i amplitudu oslobađanja GnRH iz hipotalamusa i sekreciju LH iz hipofize (11). Testosteron se konvertuje u dihidrotestosteron pod dejstvom 5- α -reduktaze ili u estradiol pod dejstvom aromataze u ciljnim ćelijama (5). I testosteron i dihidrotestosteron se vezuju za androgene receptore gde ispoljavaju svoje biološko dejstvo. Oko 20% dihidrotestosterona u cirkulaciji potiče od produkcije i direktne testikularne sekrecije, a ostalih 80% nastaje pretvaranjem iz testosterona na nivou perifernih tkiva. Ciljne ćelije koje sadrže 5- α -reduktazu najvećim delom se nalaze u prostati, reproduktivnom sistemu i koži, a ćelije koje sadrže aromatazu dominantno se nalaze u jetri i u nekim delovima mozga (5). Fiziološki efekti testosterona kod odraslih muškarca jesu održavanje reproduktivnog tkiva, stimulacija spermatogeneze, stimulacija i održavanje seksualne funkcije, povećanje telesne mase i retencija azota, povećanje mišićne mase, održavanje gustine kostiju, produkcija sebuma i aksilarne i telesne maljavosti i stimulacija eritropoeze (5).

Ukupna količina testosterona u cirkulaciji sastoji se iz testosterona vezanog za specifični globulin – SHBG (sex hormone-binding globulin) (60%), 30% je vezano za albumin, mala količina je vezana za transkortin, a samo je 1% slobodna frakcija (11). Frakcije testosterona vezane za albumin i slobodne frakcije testosterona smatraju se „bioraspoloživim“ testosteronom (2). Testosteron ima brojne uloge u razvoju organizma, kao i u metaboličkim funkcijama. Glavni anabolički efekat testosterona jeste povećanje mišićne mase i androidna preraspodela masti (koja podrazumeva njihovo odlaganje u mišićima gornjih delova tela), ali i uticaj na linearni rast kostiju (11, 14). Testosteron takođe snažno utiče na raspoloženje i kognitivne funkcije mozga (14). Koncentracija testosterona može se smanjiti tokom starenja, zbog pridruženih bolesti, stila života (pušenje, fizička neaktivnost), visoke vrednosti indeksa telesne mase i nagomilavanja masnog tkiva. U stečenoj i urođenoj hipotestosteronemiji nenormalno niske vrednosti testosterona obrnuto su srazmerne količini masnog tkiva, indeksu telesne mase, nivou insulina i glukoze, ukupnom holesterolu, LDL holesterolu i trigliceridima, a direktno su srazmerne vrednostima HDL holesterola i mišićnoj masi (14). Tokom dana prosečno se sekretuje 7 mg testosterona, a sa godinama se ova količina smanjuje (5). Nakon 20–30 godina života smanjuje se po 0,4–2% na godišnjm nivou

(15), a najveće smanjenje postoji kod muškaraca posle 70. godine. Koncentracija SHBG se povećava sa starenjem što dovodi do smanjenja slobodnog, odnosno bioraspoloživog testosterona u odnosu na ukupni testosteron, što karakteriše hipogonadizam (14).

OPIAD SINDROM

Patofiziološki supstrat

Hipogonadizam (primarni ili sekundarni) jeste stanje organizma izazvano nedovoljnom proizvodnjom testosterona iz gonada (11). Primarni hipogonadizam najčešće postoji kod starijih muškaraca, gojaznih, onih sa komorbiditetima i lošim zdravstvenim stanjem (15). U sekundarnom hipogonadizmu, koji može biti izazvan brojnim patološkim stanjima, uključujući i lezije ili disfunkciju hipotalamusa i hipofize, pada nivo testosterona što dovodi do nedovoljne stimulacije Leydigovih ćelija. Takođe su prisutni smanjeni nivoi LH i FSH (5). Razni lekovi i oboljenja mogu, takođe, da izazovu poremećaj u funkcionisanju hipotalamo-hipofizne osovine i hipogonadizam, kao što je pomenuti OPIAD (5).

Endogeni opiodi ispoljavaju dobro poznati analgetski efekat vezujući se za mi, kapa i delta receptore, kao i lambda, zeta i epsilon (16), i na taj način kontrolišu oslobađanje gonadotropnih i adenokortikotropnih hormona (17–19). Nasuprot endogenim opoidima, egzogeni opiodi analgetsko dejstvo ostvaruju uglavnom preko mi opiodnih receptora (20). Opiodi imaju supresivni efekat na seksualno ponašanje koje ostvaruju aktivacijom mi i delta opiodnih receptora u gonadama (3).

Dugodelujući opiodi, kao što su morfin sulfat, metadon, fentanil i oksikodon, koji se koriste u lečenju hroničnog bola, često dovode do OPIAD sindroma (5). Do značajnog smanjenja nivoa testosterona dolazi već pri primeni 100–200 mg oralne formulacije morfina (13). Rizik za hipogonadizam postoji kada se opiodi koriste duže od mesec dana. Ovaj poremećaj u nivou testosterona izazvan opiodima reverzibilnog je tipa, i zato se nivo ovog hormona vraća u fiziološke vrednosti već nekoliko dana nakon prestanka korišćenja opioda, čak i posle njihove dugotrajnije upotrebe. Ovaj efekat se ostvaruje izmenom normalnog pulsog oslobađanja gonadotropina, ali i promenama u odgovoru prednjeg režnja hipofize na GnRH. Takođe, postoji i direktan supresivan efekat na gonade koji se ostvaruje preko mi i delta receptora u njima. Smanjenje nivoa LH kod zdravih muškaraca zabeleženo je i pri intratekalnoj upotrebi opioda, dok je efekat na FSH bio minimalan. Ovi efekti zabeleženi su takođe i prilikom oralne ili transdermalne primene opioda (11), što ukazuje da put primene ovih lekova nema ulogu u nastanku OPIAD sindroma.

Skipworth i saradnici su pokazali povezanost upotrebe opioda i smanjenja nivoa LH, FSH i testosterona kod muškaraca (8). Dobijeni rezultati povezuju sekundarni hipogonadizam, odnosno smanjenje hormona hipofize, LH i FSH i smanjenu stimulaciju testisa na produkciju testosterona. Takođe je pokazano da je hipogonadizam udružen i sa smanjenim preživljavanjem pacijenata obolelih od maligne bolesti.

Dokazano je da su vrednosti LH i FSH povećane kod muškaraca lečenih od karcinoma koji nisu uzimali opiodne analgetike, dok su nalazi suprotni kod onih koji su bili na terapiji opiodima (8, 21). To sugerise da prethodna dijagnoza karcinoma može izazvati primarni hipogonadizam, dok upotreba opioda izaziva sekundarni hipogonadizam (8).

Ne treba zaboraviti ni činjenicu da hemioterapija koja podrazumeva primenu antimitotskih lekova, kao i primena kortikosteroida, mogu izazvati hipogonadizam. Ovi lekovi mogu da izazovu disfunkciju Leydigovih ćelija ili oštećenje germinativnog epitela. Funkciju hipotalamo-hipofizno-gonadalne osovine takođe mogu narušiti i androgeni ili adrenokortikalni hormoni koje sekretuju neki tumori dovodeći do sekundarnog hipogonadizma (5).

Dijagnoza OPIAD sindroma

Androgena deficijencija je klinički sindrom koji obuhvata simptome i znake koji su povezani sa biohemijskim dokazom nedostatka testosterona. Dijagnozu ovog sindroma treba postaviti samo kod muškaraca koji imaju ispoljene simptome i znake i nedvosmisleno nizak nivo serumskog testosterona. Dijagnostička evaluacija muškaraca sa androgenom deficijencijom uopšte, pa i onom izazvanom opijatima, sprovodi se u tri koraka (22). Prvi podrazumeva procenu opšteg stanja pacijenta, njegovog načina života, zatim konzumiranje alkohola i psihoaktivnih supstanci, prisustvo sistemske bolesti ili upotrebu lekova koji mogu da smanje funkciju testisa (cimetidin, spironolakton, glikokortikoidi), uključujući i opioide. Drugi korak podrazumeva određivanje vrednosti ukupnog testosterona u serumu, a treći procenu da li je uzrok androgene deficijencije primarni ili sekundarni, što se utvrđuje određivanjem vrednosti FSH i LH (22).

U kliničkoj praksi postoji veliki broj simptoma i znakova povezanih sa niskom koncentracijom testosterona koji ukazuju na hipogonadizam. Smernice za kliničku praksu koje donose udruženja endokrinologa sugerisu da bi trebalo meriti nivo testosterona kod muškaraca koji imaju bilo koji od navedenih simptoma (5).

Određivanje ukupnog testosterona u serumu relativno je jednostavan test koji treba sprovesti kada se sumnja na hipogonadizam. Budući da testosteron podleže cirkardijalnom ritmu sekrecije, preporučuje se merenje

njegove koncentracije u jutarnjim časovima. Ne postoji apsolutni nivo testosterona ispod kojeg se može reći da je reč o hipogonadizmu. Udruženje endokrinologa preporučuje 300 ng/dl (10,4 nmol/l) kao donju granicu vrednosti normalnog ukupnog testosterona. Američko udruženje kliničkih endokrinologa (AACE) pak predlaže 200 ng/dl, dok ISA (Internacionalno udruženje androloga), ISSAM (Međunarodno udruženje za proučavanje starenja muškaraca), EAU (Evropsko udruženje urologa), EAA (Evropsko udruženje androloga) i ASA (Američko udruženje androloga) preporučuju vrednost od 230 ng/dl kao granicu ispod koje bi trebalo uključiti nadoknadu testosterona (23). ISA/ISSAM/EAU/EAA/ASA vodiči sugerišu da bi osobe sa padom nivoa testosterona između 230 ng/dl i 350 ng/dl (8–12 nmol/l) imale koristi od ponovljenog merenja ukupnog testosterona, kao i SHBG kako bi se odredio nivo slobodnog testosterona (23). Međutim, radi egzaktnog postavljanja dijagnoze hipogonadizma treba odrediti serumske vrednosti LH i FSH. Povišene vrednosti LH i FSH ukazuju na primarni

hipogonadizam, dok vrednosti u okviru ili ispod normalnih vrednosti LH i FSH ukazuju na sekundarni hipogonadizam. Normalni LH i FSH sa niskim nivoom testosterona ukazuju na defekt na nivou hipotalamusa i/ili hipofize (24).

U dijagnostičke svrhe koristi se i upitnik koji može da ukaže na prisustvo androgene deficijencije u muškaraca. On se sastoji iz 10 pitanja koja su formulisana tako da pacijent odgovara na pitanja o smanjenju libida, nedostatku energije, gubitku snage, gubitku u telesnoj masi, narušenosti kvaliteta života, promeni raspoloženja i razdražljivosti, oslabljenoj erekciji, umanjenju fizičke aktivnosti, poremećaju spavanja i smanjenju radne sposobnosti. Pozitivan odgovor na neko od ovih pitanja mogao bi da ukazuje na hipogonadizam, pa je kod tih pacijenata potrebna dalja dijagnostika (23). Takođe, u okviru farmakološke anamneze treba dobiti podatke o svim lekovima koje pacijent eventualno uzima, uključujući i opijate, kao i razloge (dijagnozu) zašto ih uzima.

Slika 1. Regulacija sekrecije testosterona i uticaj opioida na njegovu sekreciju. FSH – folikulostimulirajući hormon; LH – lutenizirajući hormon; GnRH – gonadotropni oslobađajući hormon; 5α-R-1 – 5 alfa reduktaza; DHT – dihidrotestosteron; $\ominus$ – negativna povratna sprega; R – receptor; δ, κ, μ – delta, kapa, mi opijatni receptori

Terapijski pristup OPIAD sindromu

Značajan problem kod pacijenata obolelih od maligne bolesti, čiji se bol kupira opioidima, jeste odvojiti poremećaj u nivou testosterona izazvan opioidima od karcinoma i njegovih komplikacija (6). Onkološka terapija, sam tumor, kao i upotreba opioida u simptomatskom lečenju, mogu da uzrokuju hipogonadizam. Kada se OPIAD sindrom dijagnostikuje trebalo bi razmotriti primenu neopiodnih analgetika ili druge moguće zamene opioida u terapijskom protokolu za bol, a ako je moguće i supstituciju polnim hormonima (10).

Cilj lečenja je da se nivo testosterona vrati u fiziološki opseg i time poboljša kvalitet života pacijenata. Supstituciono terapija testosteronom je sigurna i efikasna i može se primenjivati u obliku oralnih preparata, intramuskularnih injekcija i transdermalnog gela (15). Terapija testosteronom u vidu intramuskularnih injekcija može dovesti do fluktuacija serumskog nivoa testosterona, pa se manje koristi. Poželjna je primena farmaceutskih oblika testosterona koji postižu sistemsko delovanje nanošenjem na kožu ili bukalnu sluznicu i na taj način omogućavaju održavanje relativno stabilnih koncentracija ovog hormona (25, 26). Danas se u svetu najprihvatljivijim načinom smatra transdermalna primena testosterona u obliku 1% hidroalkoholnog gela, koji se aplikuje na kožu van genitalnog područja i ima dobru bioraspoloživost (9–14%) (26). Neophodna je svakodnevna aplikacija ovog preparata, a aktivni princip, testosteron, dostiže ravnotežno stanje tokom 42–78 sati (nakon prve aplikacije) (14). Preporučena je standardna doza gela od 5 g, što je ekvivalentno dozi od 50 mg testosterona (14, 22). Doziranje bi trebalo da bude individualizovano. Zahvaljujući farmakokinetici leka moguće je brzo prekinuti neželjene efekte koji se mogu pojaviti prilikom upotrebe većih doza (10 mg/dan) (14). Međutim, u našoj zemlji ovaj farmaceutski oblik testosterona nije registrovan, pa bi lečenje ovog sindroma moglo da se sprovodi eventualnom primenom testosterona u vidu kapsula ili injekcija.

Kod pacijenata koji su na ovakvoj supstitucionoj terapiji trebalo bi klinički i laboratorijski proveravati odgovor na lečenje (25). Određivanje nivoa serumskog testosterona neophodno je da bi se obezbedilo adekvatno doziranje. Ukoliko su serumske vrednosti testosterona manje od normalnih vrednosti ili nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor, dozu treba povećati sa 5 g na 7,5–10 g (22). Preporučeno je praćanje pacijenata 2–3 meseca nakon započete terapije testosteronom i prilagođavanje doze po potrebi (25). Suplementaciju ovim hormonom trebalo bi primenjivati u dozi koja otklanja simptome hipogonadizma, ali ne i u dozama koje su veće, jer se na taj način povećava rizik od hipertrofije i karcinoma prostate. Zato se preporučuje i praćanje

antigena specifičnog za prostatu (27), hemoglobina, hematokrita i pokazatelja funkcije jetre (14).

Pacijentima koji su na terapiji opioidima treba više vremena da postignu efikasnu koncentraciju testosterona u krvi nego pacijentima koji nisu na ovoj terapiji (14).

ZAKLJUČAK

Iako se OPIAD sindrom javlja kod skoro svih muškaraca sa kancerskim bolom koji je kupiran opioidima, on uglavnom ostaje neprepoznat, a samim tim izostaje i njegovo lečenje. Smatra se da bi adekvatan tretman, u smislu suplementacije testosteronom, mogao značajno da poboljša kvalitet života ovih pacijenata. Dalja istraživanja u ovoj oblasti trebalo bi da obuhvate ispitivanje dejstva pojedinih predstavnika opioidnih analgetika u smislu izazivanja OPIAD sindroma i eventualne razlike među njima, te egzaktnu povezanost pojave OPIAD sindroma sa veličinom doze i dužinom izloženosti ovim lekovima. Takva i slična istraživanja treba svakako usmeriti i na hipogonadizam izazvan opioidima u ženskoj populaciji i kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetom. Takođe, u zemljama sa manje restriktivnom politikom propisivanja opioida, kao npr. u skandinavskom zdravstvenom sistemu, bilo bi zanimljivo ispitati karakteristike OPIAD sindroma i u drugim indikacijama za koje se ovi lekovi propisuju.

ZAHVALNICA

Autori zahvaljuju Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, koje je delimično finansiralo ovo istraživanje, za projekte br. 175014 i br. 175093.

LITERATURA

1. Latest world cancer statistics. Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: marked increase in breast cancers must be addressed. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2013 (http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf)
2. Smith HS, Elliott JA. Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). Pain Physician 2012; 15(3 Suppl.): ES145–56.
3. Buss T, Leppert W. Opioid-induced endocrinopathy in cancer patients: an underestimated clinical problem. Adv Ther 2014; 31: 153–67.
4. Tsujimura A. The Relationship between Testosterone Deficiency and Men's Health. World J Mens Health 2013; 31: 126–35.
5. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. Int J Clin Pract 2010; 64: 682–96.

6. Vigano A, Piccioni M, Trutschnigg B, Hornby L, Chaudhury P, Kilgour R. Male hypogonadism associated with advanced cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2010; 11: 679–84.
7. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003; 4: 231–56.
8. McWilliams K, Simmons C, Laird BJ, Fallon MT. A systematic review of opioid effects on the hypogonadal axis of cancer patients. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1699–704.
9. 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: 851–8.
10. Buss T, Leppert W. Opioid-induced endocrinopathy in cancer patients: an underestimated clinical problem. *Adv Ther* 2014; 31: 153–67.
11. Slijepčević D, Vujović S, Nestorović Z. *Humana klinička endokrinologija*. Beograd: Obeležja, 2002.
12. Hamada AJ, Montgomery B, Agarwal A. Male infertility: a critical review of pharmacologic management. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 2511–31.
13. Brennan MJ. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med* 2013; 126(3 Suppl. 1): S12–8.
14. De Maddalena C, Bellini M, Berra M, Meriggiola MC, Aloisi AM. Opioid-induced hypogonadism: why and how to treat it. *Pain Physician* 2012; 15(3 Suppl.): ES111–8.
15. Vodič za 2012. Evropsko udruženje urologa. Beograd: Udruženje urologa Srbije, 2012. (<http://www.uas.org.rs/PDF/PocketGuidelines2012.pdf>)
16. Schumacher M, Basbaum A, Way W. Opioid analgesics & antagonists. In: Katzung BG, edi. *Basic & clinical pharmacology*. 10th ed. Boston: McGraw-Hill Companies, Inc., 2010: 489–511.
17. Pasternak GW, Pan YX. Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. *Pharmacol Rev* 2013; 65: 1257–317.
18. Yaksh TL, Wallace MS. Opioids, analgesia, and pain management. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., 2011: 481–525.
19. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 953–90.
20. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev* 2010; 31: 98–132.
21. Greenfield DM, Walters SJ, Coleman RE, et al. Prevalence and consequences of androgen deficiency in young male cancer survivors in a controlled cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3476–82.
22. Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 397–412.
23. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl* 2009; 30: 1–9.
24. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995–2010.
25. Colameco S, Coren JS. Opioid-induced endocrinopathy. *J Am Osteopath Assoc* 2009; 109: 20–5.
26. Gooren LJ. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212–5.
27. Brand TC, Canby-Hagino E, Thompson IM. Testosterone replacement therapy and prostate cancer: a word of caution. *Curr Urol Rep* 2007; 8: 185–9.