

## **Ból i opioidy – różnice płciowe** ***Pain and opioids – gender differences***

**Danuta Szkutnik-Fiedler, Patrycja Kaznowska, Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak**

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### **Streszczenie**

W pracy dokonano analizy aktualnej literatury dotyczącej płci i bólu.

Omówiono różnice płciowe związane z odczuwaniem oraz leczeniem bólu pooperacyjnego i przewlekłego. Wspomniano także o odmiennościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych opioidów u kobiet i mężczyzn. (*Farm Współ* 2010; 3: 186-191)

*Słowa kluczowe: ból, opioidy, różnice płciowe*

### **Summary**

This article reviews the recent literature regarding gender and pain.

Sex-based differences in postoperative and chronic pain perception, and treatment are reviewed. Also, pharmacokinetic and pharmacodynamic gender differences of opioids are mentioned. (*Farm Współ* 2010; 3: 186-191)

*Keywords: pain, opioids, gender differences*

### **Wstęp**

Ból, jako nieprzyjemne, zmysłowe i emocjonalne odczucie towarzyszące istniejącemu lub zagrażającemu uszkodzeniu tkanki, jest efektem złożonych interakcji pomiędzy rzeczywistym urazem/chorobą, a indywidualną predyspozycją pacjenta do kontrolowania odpowiedzi na bodźce bólowe i stresogenne.

Zmienna wrażliwość bólowa i analgezja zależy od wielu powiązanych ze sobą czynników: wiek, płeć, rasa, strach, depresja, uwarunkowania genetyczne, hormonalne, behawioralne, aktywność endogennych opioidów itp. [1,2].

Wyniki wielu badań potwierdzają, że ważnym czynnikiem generującym reakcję mózgu na ból jest płeć. Jest to powiązane m.in. z odmiennymi stężeniami hormonów płciowych we krwi, uwarunkowaniami genetycznymi, różnym przewodzeniem bodźców bólowych w ośrodkowym układzie nerwowym, inną farmakodynamiką i farmakokinetyką analgetyków,

a także uwarunkowaniami psychologiczno-socjologicznymi u kobiet i mężczyzn.

Badania kliniczne, zwłaszcza I i II fazy, przez wiele lat prowadzono głównie na mężczyznach. Wynikało to m.in. z powodu zmian hormonalnych związanych z cyklem miesięczkowym, a także ewentualnego, niekorzystnego wpływu badanych leków na płód. W związku z tym informacje na temat farmakokinetyki i farmakodynamiki wielu leków, w tym opioidów, były niepełne. Dlatego *Food and Drug Administration* w 1993 roku wskazała na konieczność włączenia kobiet do wczesnych faz badań klinicznych i jednocześnie zaleciła badanie wpływu cyklu miesięczkowego i okresu menopauzy na farmakokinetykę leku, badanie wpływu estrogenów i doustnych środków antykoncepcyjnych na farmakokinetykę leków oraz wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na skuteczność leków [3,4].

Ilość danych dotyczących różnic w działaniu większości leków u poszczególnych płci, w tym także

opiodów, wzrosła w ciągu ostatnich 15 lat, ale dane te są dosyć niespójne.

Niektórzy badacze uważają, że różnice we wrażliwości bólowej i analgezji u płci są mało istotne [2,5], inni, że mogą znacznie wpływać na leczenie bólu [2,6]. Wynikać to może m.in. z tego, że zakres i kierunek badania różnic we wrażliwości bólowej i analgezji między płciami może zależeć od: rodzaju badanego bólu (np. ból eksperymentalny, kliniczny, ostry i przewlekły), od badanej populacji/rasy, a także od konkretnego zagadnienia będącego przedmiotem badania [2].

### Częstość występowania różnych rodzajów bólu u kobiet i mężczyzn

U kobiet, znacznie częściej niż u mężczyzn, występuje ból neuropatyczny, mięśniowo-szkieletowy (np. bóle pleców), bóle brzucha i głowy (Tabele: 1 i 2). Kobiety częściej zgłaszają także występowanie bólu przewlekłego, jak i ostrego (Tabela 3). Powyższe rodzaje bólu w ocenie kobiet mają z reguły większe nasilenie niż u mężczyzn. Przyczyną tego zjawiska może być w pewnym stopniu większa skłonność kobiet do zgłaszania bólu w przeciwieństwie do płci męskiej [1,7]. Czynniki socjologiczne i psychologiczne mają bowiem istotne znaczenie w odczuwaniu bólu, jak i jego wyrażaniu. Mężczyźni rzadziej zgłaszają ból i zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe, zwłaszcza, jeśli muszą prosić o nie kobietę, ale np. zużywają więcej opiodowych leków przeciwbólowych, kiedy mają możliwość korzystania z pompy PCA, gdzie nie jest wymagana pomoc w podawaniu leków [8].

Badania epidemiologiczne prowadzone w latach 1997-2005 wykazały jednak, że kobiety, zwłaszcza

starsze, stosują więcej opiodowych leków przeciwbólowych w leczeniu bólu przewlekłego, nienowotworowego w porównaniu do mężczyzn [9]. Wśród kobiet częściej odnotowuje się także uzależnienie od opiodów [10] oraz nieco mniejsze zdyscyplinowanie w ich regularnym stosowaniu, wynikające z częściej występujących stanów depresyjnych w porównaniu do mężczyzn [11].

Tabela 1. Częstość występowania bólu u kobiet i mężczyzn [7]

Część ciała	Kobiety (%)	Mężczyźni (%)
Głowa	21,8	10,1
Górny odcinek pleców (kark, ramiona, odcinek piersiowy kręgosłupa)	44,8	33,2
Klatka piersiowa	6,8	5,6
Brzuch	6,1	3,8
Miednica, przednia część	10,3	5,4
Odcinek krzyżowy kręgosłupa	36,6	29,1

Tabela 2. Częstość występowania bólu głowy w ciągu roku u kobiet i mężczyzn w wybranych państwach [1]

Państwo	Kobiety (%)	Mężczyźni (%)
Szwecja	17	10
Arabia Saudyjska	6	5
Norwegia	16	8
Francja	11	4
Turcja	17	8
Stany Zjednoczone	18	7
Anglia	18	8
Japonia	9	2
Chiny	5	1

Tabela 3. Częstość występowania bólu przewlekłego i ostrego u kobiet i mężczyzn w wybranych państwach [1]

Państwo	Ból	Kobiety (%)	Mężczyźni (%)
Szwecja	Ból przewlekły (>3 mies.)	15	8
Szwecja	Ból odnotowany w ubiegłym tygodniu	34	22
Izrael	Ból przewlekły (>3 mies.)	14	3
Stany Zjednoczone	Ból odnotowany w ubiegłym miesiącu	4	3
Wielka Brytania	Ból odnotowany w ubiegłym miesiącu	5	3
Holandia	Ból występujący aktualnie	12	6
Holandia	Ból odnotowany w ubiegłym roku	20	11
Holandia	Ból przewlekły (>3 mies.)	4	1

## Różnice we wrażliwości bólowej u kobiet i mężczyzn

Ocena różnic we wrażliwości bólowej u kobiet i mężczyzn jest niezwykle złożona, z uwagi na różnorodność czynników mających wpływ na odczucie pacjentów. Obok wspomnianych czynników socjologicznych i psychologicznych, duże znaczenie ma też rodzaj bodźca uszkadzającego i czas jego trwania, charakter bólu (ostry, przewlekły, fizjologiczny, patologiczny, neuropatyczny itp.), czy obecność chorób przewlekłych.

W badaniach na pacjentach z zespołem jelita nadwrażliwego (n = 50: 26 kobiet i 24 mężczyzn) zaobserwowano, że identyczne bodźce bólowe mogą stymulować różne regiony mózgu u kobiet i mężczyzn - u mężczyzn aktywowane są obszary odpowiadające za funkcje poznawcze, a u kobiet układ limbiczny. Tymi odmiennościami fizjologicznymi autorzy tłumaczą zależną od płci skuteczność leków stosowanych w terapii zespołu jelita nadwrażliwego [12,13].

Wykazano również, że u mężczyzn dochodzi do silniejszego pobudzenia receptorów wzgórza oraz zwojów podstawy mózgu w porównaniu do kobiet [14,15].

W badaniach prowadzonych na pacjentach z rakiem płuc nie stwierdzono różnic płciowych w odczuwaniu bólu w początkowym okresie choroby. Natomiast w zaawansowanym stadium raka u mężczyzn odnotowano większy ból w klatce piersiowej, podczas gdy kobiety skarżyły się na silniejszy ból ręki. Stwierdzono, że płeć w nieznacznym stopniu wpływa na odczuwanie przewlekłego bólu nowotworowego, jednakże u kobiet obserwuje się większą depresję [1,2].

Również w badaniach na noworodkach obu płci (n = 40, wiek 4-6 dni) nie wykazano różnic płciowych w odczuwaniu bólu [16].

Wiadomym jest, że zarówno estrogeny, jak i progesteron oraz inne hormony płciowe mają wpływ na przebieg wielu procesów zapalnych w organizmie oraz odczuwanie bodźców bólowych. Stwierdzono też, że istnieje związek między poziomem estrogenów, a odczuwaniem bólu [17].

W badaniu Kumara i wsp. [18] (n = 90: 60 kobiet i 30 mężczyzn, czas trwania badania - 1 miesiąc, test „cold pressor” – zanurzenie ręki w lodowatej wodzie na okres 1. minuty) wykazano, iż kobiety znacznie silniej odczuwały ból 7. i 14. dnia miesiąca. U mężczyzn nie wykazano różnic w odczuwaniu bólu w czasie trwania całego badania. Autorzy potwierdzają, że kobiety

uczestniczące w badaniach nad odczuwaniem danego rodzaju bólu, powinny być w tym samym okresie cyklu menstruacyjnego.

Paller i wsp. [19] wykazali, że kobiety odczuwają ból znacznie intensywniej podczas fazy lutealnej cyklu (przed miesiączką). Badania epidemiologiczne potwierdzają, że u zdrowych kobiet ból jest odczuwany silniej w fazie lutealnej, gdy poziom estrogenu jest jeszcze wysoki, a progesteron osiąga stężenie maksymalne. Również w tym okresie zwiększa się odczuwanie stresu i depresji [20]. Z tego powodu kobiety w okresie przed miesiączką stosują więcej leków przeciwbólowych [2,21].

Jednak, są też doniesienia niepotwierdzające wpływu dnia cyklu na odczuwanie bólu u kobiet; np. Klatzkin i wsp. [22] wykazali co prawda, że kobiety (n = 49) były ogólnie bardziej wrażliwe na odczuwanie bodźców bólowych (termicznie-mechanicznych) w porównaniu do mężczyzn (n = 48), ale nie zauważono różnic w odczuwaniu bólu w zależności od dnia cyklu menstruacyjnego.

Potwierdzeniem wpływu estrogenów na wrażliwość bólową jest częstość występowania oraz nasilenie migren u kobiet. Migreny pojawiają się najczęściej w okresie dojrzewania, nasilają się w okresie reprodukcyjnym, a ich częstotliwość zmniejsza się po menopauzie. Ponadto, ponad 80% kobiet cierpiących na powtarzające się ataki migreny, stwierdza ich ustąpienie w trzecim trymestrze ciąży [2,23].

Duże znaczenie w odczuwaniu bólu ma również wpływ egzogennych hormonów. U kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne wykazano niższy próg bólowy oraz nie zaobserwowano różnic we wrażliwości bólowej w poszczególnych fazach cyklu miesięczkowego w porównaniu do kobiet niestosujących antykoncepcji. W innych badaniach stwierdzono, że kobiety niestosujące doustnej antykoncepcji są bardziej wrażliwe na ból w fazie jajczkowania, natomiast kobiety stosujące środki antykoncepcyjne odczuwają ból tak samo jak mężczyźni [2].

## Zapotrzebowanie na opioidy w leczeniu różnych rodzajów bólu a płeć

W pracy poglądowej opublikowanej w 2000 roku przez Miaskowskiego [24] (przegląd 18. badań, n = 2055: 1041 kobiet i 1014 mężczyzn) wykazano, iż mężczyźni zażywali średnio 2,4 razy więcej opioidów niż kobiety w leczeniu bólu pooperacyjnego (10 badań,

959 mężczyzn i 953 kobiet). Mężczyźni stosowali więcej heroiny (pięć badań; 28 mężczyzn i 21 kobiet), fentanylu (jedno badanie; 13 mężczyzn i 17 kobiet) i morfiny (cztery badania; 918 mężczyzn, 915 kobiet) [2,24].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Hirasawę i wsp. [25] (n = 27: 14 mężczyzn i 13 kobiet, stabilizacja międzytrzonowa kręgosłupa), w trakcie którego morfinę stosowano metodą analgezji dożylną kontrolowaną przez pacjenta (*Patient Controlled Intravenous Analgesia* - PCIA), stwierdzono mniejsze zapotrzebowanie na opioid wśród kobiet niż mężczyzn - częstość naciskania przycisku pompy PCIA do 48 h od operacji była statystycznie wyższa wśród mężczyzn niż kobiet. Oceniając ból skalą VAS do 72 h od operacji nie zaobserwowano jednak różnic pomiędzy płciami w odczuwaniu natężenia bólu.

W innym badaniu (n = 2298: 1444 kobiet i 854 mężczyzn, wiek 20-70 lat, czas trwania 2 lata) zaobserwowano, że w ciągu pierwszych trzech dni po zabiegach mężczyźni przyjmowali od 24 do 43% więcej morfiny niż kobiety [8].

Czynnikiem decydującym o niższym zapotrzebowaniu na leki przeciwbólne u kobiet może być nie tyle mniejszy ból, co większa świadomość niepożądanych działań przy stosowaniu większych dawek opioidu. Fillingim i wsp. uważają, że kobiety są odporniejsze na ból i cechuje je większe poczucie samokontroli przy samodzielnym podawaniu opioidów (metoda PCA) w stosunku do mężczyzn [1].

Odmienne wyniki uzyskano w badaniu oceniającym analgezję bólu pooperacyjnego (n = 4277: 1933 kobiet i 2344 mężczyzn). Kobiety zgłaszały silniejszy ból i wymagały większych dawek morfiny (o około 11%) w porównaniu do mężczyzn, przy czym różnice te były mniejsze u pacjentów starszych (>75 roku życia) [26].

Podobnie w badaniu, w którym wzięli udział

zdrowi ochotnicy (n = 20: 10 kobiet i 10 mężczyzn, morfina we wlewie dożylnym) zaobserwowano wyższy stopień tolerancji bólu u mężczyzn po zadziałaniu bodźca elektrycznego. U kobiet efekt analgetyczny morfiny pojawił się później i odnotowano silniejszą depresję układu oddechowego w porównaniu do mężczyzn [2,27].

W badaniach nad leczeniem bólu po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy ustnej u kobiet wykazano silniejszą i dłuższą odpowiedź analgetyczną na pentazocynę, nalbufinę i butorfanol [1,28-30].

W tabeli 4. zamieszczono dane na temat różnic w zapotrzebowaniu na opioidowe leki przeciwbólne u kobiet i mężczyzn w zależności od rodzaju bólu i operacji.

### Farmakokinetyka i farmakodynamika opioidów a płęć

Nie stwierdzono różnic płciowych w metabolizmie morfiny u kobiet i mężczyzn [27] czy eliminacji nalbufiny (biologiczny okres półtrwania nalbufiny u kobiet wynosi 2,5 h, a u mężczyzn 2 h) [2]. Parametry farmakokinetyczne butorfanolu po podaniu donosowym i dożylnym są również podobne u kobiet i mężczyzn [2,32].

Badając farmakokinetykę pentazocyny, wykazano, że biologiczny okres półtrwania tego leku jest krótszy u kobiet (126 minut) niż u mężczyzn (203 minuty) i jest to sprzeczne z obserwacją, że lek ten wywołuje silniejszą analgezję u kobiet niż u mężczyzn [2].

Wykazano, że u kobiet w pewnych częściach mózgu ma miejsce silniejsze wiązanie opioidów z receptorem  $\mu$  niż u mężczyzn. Wiązanie opioidów z receptorem  $\mu$  w jądrze migdałowatym jest odwrotnie skorelowane ze stężeniem estrogenu u kobiet w fazie

Tabela 4. Różnice w zapotrzebowaniu na opioidowe leki przeciwbólne u kobiet i mężczyzn [1,26,31]

Rodzaj bólu	Opioid/droga podania/dawka	Wyniki
Ból pooperacyjny (różne zabiegi ze znieczuleniem ogólnym)	Morfina/i.v. Morfina/i.v. (PCA)	K>M K<M lub K=M
Ostry ból w pomocy doraźnej	Morfina/i.v./0,1 mg/kg Morfina/i.v./2,5-5 mg	K=M
Resekcja pęcherzyka żółciowego	Morfina lub petydyna/i.v. Tramadol/i.v. (PCA)	K<M K>M
Ból nowotworowy	Morfina/i.m./8 lub 16 mg	F=M
Chirurgia szczękowa	Nalbufina/i.v./5, 10 lub 20 mg Pentazocyna/i.v./30 mg Pentazocyna/50 mg Nalokson/p.o./0,5 mg	F>M

pęcherzykowej. Autorzy zwracają uwagę na to, że silniejsze powinowactwo do receptorów  $\mu$  u samicy może być spowodowane m.in. wzrostem odpowiedzi analgetycznej na egzogenne opioidy [2,33].

## Podsumowanie

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej danych literaturowych na temat różnic płciowych w odczuwaniu bólu, zapotrzebowaniu na opioidowe leki przeciwbólowe w zależności od rodzaju bólu, zabiegu operacyjnego czy choroby przewlekłej, którym ból często towarzyszy [1-31]. Wykazano, że opioidy o powinowactwie do receptora  $\mu$  działają silniej u kobiet niż u mężczyzn, co wynika z ich farmakodynamiki,

jakkolwiek nie wykazano znaczących różnic w farmakokinetyce opioidów u kobiet i mężczyzn [2,27,32,33].

W ocenie wrażliwości na ból i analgezję z użyciem opioidów u kobiet i mężczyzn, należy zawsze uwzględnić szereg czynników mających wpływ na ostateczny wynik. Są to m.in. odmienności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne opioidów, poziom hormonów płciowych, różnice genetyczne, czynniki psychologiczne i socjologiczne.

Adres do korespondencji:

Danuta Szkutnik-Fiedler

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

Tel.: (+48 61) 66 87 853; E-mail: d.szkutnik@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. Fillingim B, Roger, King D, Christopher, et al. Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. *Pain* 2009;10:447-85.
2. Romanowska K. Ból, analgezja, płeć. *Postępy Hig Med Dośw* 2009;63:296-302.
3. Merkatz RB, Temple R, Subel S, et al. Women in clinical trials of new drugs. A change in Food and Drug Administration policy. The Working Group of Women in Clinical Trials. *N Engl J Med* 1993;329:292-6.
4. Konieczna L, Lamparczyk H. Wpływ płci na farmakokinetykę wybranych leków. [www.statsoft.pl](http://www.statsoft.pl), 2010-11-28.
5. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997;20:371-80.
6. Riley JL III, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 1999;81:225-35.
7. Gerdle B, Bjork J, Coster L, et al. Prevalence of widespread pain and associations with work status: a population study. *BMC Musculoskeletal Disord* 2008;9:102-12.
8. Chia Y, Chow L, Hung Ch, et al. Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled i.v. analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Can J Anesth* 2002;49:249-55.
9. Campbell CI, Weisner C, Leresche L, et al. Age and gender trends in long-term opioid analgesic use for noncancer pain. *Am J Public Health* 2010;100:2541-7.
10. Unger A, Jung E, Winklbaur B, Fischer G. Gender issues in the pharmacotherapy of opioid-addicted women: buprenorphine. *J Addict Dis* 2010;29:217-30.
11. Jamison RN, Butler SF, Budman SH, et al. Gender differences in risk factors for aberrant prescription opioid use. *J Pain* 2010;11:312-20.
12. Naliboff BD, Berman S, Chang L, et al. Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology* 2003;124:1738-47.
13. Koton-Czarnecka M. Płeć istotna przy odczuwaniu bólu. <http://www.pulsmedycyny.com.pl>;2010-11-28.
14. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, et al.  $\mu$ -opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J Neurosci* 2002;22:5100-7.
15. al'Absi M, Wittmers LE, Ellestad D, et al. Sex differences in pain and hypothalamic-pituitary-adrenocortical responses to opioid blockade. *Psychosom Med* 2004;66:198-206.
16. Ozawa M, Kanda K, Hirata M i wsp. Effect of gender and hand laterality on pain processing in human neonates. *Early Hum Dev*. 2010, Oct 19. [Epub ahead of print]
17. JoAnn E. Manson. Pain: sex differences and implications for treatment. *Metabolism Clinical and Experimental* 2010;59(Suppl 1):S16-S20.
18. Kumar M, Narayan J, Verma NS, Saxena I. Variation in response to experimental pain across the menstrual cycle in women compared with one month response in men. *Indian J Physiol Pharmacol* 2010;54:57-62.
19. Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS: Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain Med* 2009;10:289-99.
20. Huerta-Franco MR, Malacara JM. Association of physical and emotional symptoms with the menstrual cycle and life-style. *J Reprod Med* 1993;38:448-54.

21. Hart KE, Hill AL. Generalized use of over-the-counter analgesics: relationship to premenstrual symptoms. *J Clin Psychol* 1997;53:197-200.
22. Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *Eur J Pain* 2010;14:77-82.
23. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part 2. *Headache* 2006;46:365-86.
24. Miaskowski C, Gear RW, Levine JD. Sex-related differences in analgesic responses. W: *Sex, Gender and Pain, Progress in pain research and management*, vol. 17, red.: R.B. Fillingim. Seattle: IASP Press; 2000.
25. Hirasawa M, Hasegawa J, Nishiyama J, Suzuki T. Utilization of PCIA (Patient-Controlled Intravenous Analgesia) for postoperative analgesia of spine fusion. *Tokai J Exp Clin Med* 2003;28:17-20.
26. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2005;103:156-60.
27. Sarton E, Olofsen E, Romberg R, et al. Sex differences in morphine analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1245-54.
28. Gear WR, Gordon N, Hossaini-Zadeh M, et al. A subanalgesic dose of morphine eliminates nalbuphine antianalgesia in postoperative pain. *J Pain* 2008;9:337-41.
29. Kest B, Sarton E, Dahan A. Gender differences in opioid-mediated analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:539-47.
30. Ryan JL, Jureidini B, Hodges JS, et al. Gender differences in analgesia for endodontic pain. *J Endod* 2008;34:552-56.
31. Soledad Cepeda M, Carr BD. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg* 2007;97:1464-8.
32. Shyu WC, Morgenthien EA, Pittman KA, Barbhuiya RH. The effects of age and sex on the systemic availability and pharmacokinetics of transnasal butorphanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:57-60.
33. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, et al.  $\mu$ -opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J Neurosci* 2002;22:5100-7.