

## 변비에 아편양제제 길항제의 유용성

고려대학교 의과대학 가정의학과, 가톨릭대학교 간호대학\*

최윤선 · 홍명호 · 김명자\*

### 서 론

우리나라에서는 매년 8만여 명의 새로운 암환자가 발생하고, 이중 5만여 명은 암으로 사망하고 있다. 미국 또한 매년 약 50만 명의 환자가 암으로 사망하고 있는데, 이들의 50% 이상이 말기 시에 아편양제제를 사용하고 있다[1]. 변비는 가장 흔한 아편양제제의 부작용이며[2] 진통제를 복용하는 전이성 암환자의 40~50%에서 나타난다[1, 3]. 변비는 복통, 위팽창, 오심, 구토와 뇨저류를 초래할 수 있다[4].

물론, 진행성 암환자에서 변비의 원인은 다양한 요인의 결과이다. 498명의 진행성 암으로 입원한 호스피스 환자를 대상으로 한 전향적 연구에 의하면[5], 강한 아편양제제를 복용한 환자의 87%, 약한 아편양제제를 복용한 환자의 74%, 아편양제제를 복용하지 않았던 환자의 64%가 완하제를 필요로 했다. 이는 아편양제제가 말기 암환자 변비 원인의 25%를 설명한다고 하겠다. 아편양제제를 복용하는 대부분의 환자에서 완하제를 필요로 하며 또한 유의하게 많은 용량의 완하제를 필요로 했다[6]. 다양한 완하제가 변비치료에 사용되어져 왔으나[7, 8] 모든 환자에게 다 좋은 효과를 보이는 것은 아직 없다. 경구용 naloxone (Narcan<sup>®</sup>)을 사용해 아편양제제로 인한 변비와[6, 9~11] 특발성 변비[12]의 치료를 시도한 연구들이 보고되고 있다.

### 아편양물질수용체(Opioid Receptors)의 약리학

#### 1. 아편양물질수용체의 종류와 위치

아편제(opiate), 모르핀의 원형(prototype)은 아편양 물질수용체에 결합함으로써 강한 진통효과를 보이는 습관성 약물이다[13]. 아편양제제의 진통효과는 기존의 중추신경계에 존재한다는 아편양물질수용체에 의한 것 뿐 만 아니라, 말초에서도 아편양물질수용체가 발견되었고, 국소적으로 작용하는 아편양 효능제(opioid agonists)에 의해서도 진통효과를 보이는 것으로 나타났다. 주된 아편양제제의 분류는  $\mu$ ( $\mu$ ),  $\delta$ ( $\delta$ ), 그리고  $\kappa$ ( $\kappa$ )이다[14](Table 1).

서로 다른 약리학적 성질에 따라 주된 수용체들의 많은 아강들(subclasses)이 알려졌는데:  $\mu_1$ 과  $\mu_2$ [15];  $\delta_1$ 과  $\delta_2$ [16] 그리고  $\kappa_{1-4}$ [15]로서, 계속 그 성질들이 밝혀지고 있다. 그리고  $\epsilon$ ( $\epsilon$ ) 수용체는 논의 중이며,  $\sigma$ ( $\sigma$ ) 수용체는 비아편양물질도 수용체에 결합하여 아편양제제와 유사한 효과를 나타내기 때문에 더 이상 아편양물질수용체로 간주되지 않는다.

말초신경 말단에 있는 아편양물질수용체도 뇌에 있는 수용체와 성질이 매우 유사하며[17], 아편양물질수용체의 cloning이 가능해짐으로써[18] dorsal root ganglia와 small-diameter primary afferent nerve fibers에 있는  $\mu$ ,  $\delta$ , 그리고  $\kappa$  아편양물질수용체를 감별할 수 있는 특이항혈청(specific antisera)의 생성이 가능해졌다[19, 20].

책임저자: 최윤선, 서울 구로구 구로동 80번지  
고대구로병원 가정의학과  
Tel: 02)818-6886, Fax: 02)837-3966  
E-mail: younseon@korea.ac.kr

Table 1. Pharmacologic Profiles of Opioid Receptors(15, 54)

Name	Principal actions	Isolated organ bioassay	Agonist	Antagonist
	Analgesia:supraspinal spinal peripheral*			
Mu ( $\mu_1$ )	Euphoria Low addiction potential Bradycardia Hypothermia Urinary retention	Guinea pig ileum	Morphine Sufentanil Meperidine DAMGO	Naloxone Naltrexone $\beta$ -FNA Naloxonazine ( $\mu_1$ )
Mu ( $\mu_2$ )	Analgesia:spinal Respiratory depression Significant addiction risk Constipation			
Delta ( $\delta_1, \delta_2$ )	Analgesia:supraspinal, spinal( $\delta_2$ ) Respiratory depression Significant addiction risk Constipation(minimal risk)	Mouse vas deferens	DPDPE( $\delta_1$ ) DADLE1 Deltorphine( $\delta_2$ ) DSLET( $\delta_2$ )	Naloxone Naltrexone BNTX( $\delta_1$ ) Naltrindole Naltriben( $\delta_2$ )
Kappa ( $\kappa_{1-4}$ )	Analgesia:supraspinal( $\kappa_3$ ) spinal ( $\kappa_1$ ) peripheral Constipation Sedation Dysphoria Low addiction potential Diuresis ( $\kappa_1$ )	Rabbit vas deferens	Butorphanol Bremazocine Spiradoline U-50,488 ( $\kappa_1$ )	Naloxone Naltrexone Nor-BNI

Peripheral site: Inflamed knee joint and foot pad

DAMGO : [D-Ala<sup>2</sup>, N-Phe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>]-enkephalin

DPDPE : [D-Pen<sup>2,5</sup>]- enkephalin

DSLET : [D-Ser<sup>2</sup>, Leu<sup>5</sup>, Thr<sup>6</sup>]-enkephalin

BNTX : 7-benzylidenenaltrexone

$\beta$ -FNA :  $\beta$ -funaltrexamine

DADLE : [D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>]-enkephalin

U-50,488 : trans-3,4-dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl]-benzeneacetamide

Nor-BNI : nor-binaltorphimine

## 2. 아편양물질수용체를 통한 아편양제제가 위장관에 미치는 영향

아편양제제는 좋은 지사제로 널리 사용되어져 왔다. 장관의 연동운동(intestinal propulsion)을 감소시킴으로서 장관 내용물의 이동저하와, 간접적으로는 보다

많은 수분과 전해질을 흡수하고 장관의 수액 분비물을 억제하므로써, 적은 용량으로도 변비를 유발할 수 있다[21].

기전은 아직 명확하지 않지만, 실험실 연구에 의하면, 중추(CNS) 및 말초 신경계(PNS)내의 아편양물질 수용체에 결합하므로써 장관운동을 억제한다[22]. 즉,

중추와 말초의  $\mu$  아편양물질수용체 모두 위장관 전이 속도를 늦추며(slow the rate of gastrointestinal transit), 또한 각각 독립적으로도 작용할 수 있다.

다양한 아편양제제와 그의 대사물질은 아편양물질 수용체에 서로 다른 영향을 미칠 수 있는데[14], (Table 2) 예를 들면 어떤 제제는  $\mu$  또는  $\kappa$  수용체에 보다 친화력이 있고 이는 위장관에 미치는 영향이 다를 것임을 예견할 수 있다. 혼합형 효능/길항제(agonist/antagonist)는 인간에게 적용시키긴 아직 근거가 불충분하나, 동물실험에서 순효능제(pure agonists)에 비해 위장관 운동에 미치는 영향이 적었다[13]. 주된 모르핀의 대사물인 morphine-6-glucuronide는 보다 강하게 위장관 운동을 억제하며 약물 부작용의 원인으로 작용한다(Table 2).

아직 어떤 아편양제제가 또는 같은 효능의 용량이라도 어떤 투여경로가 위장관 운동에 영향을 덜 미치는 지에 관한 자료는 제한적이지만 펜타닐 패취와 지

속형 경구모르핀을 비교한 연구에서는[23] 전신성(systemic)이나 아마도 장관에 덜 직접적으로 작용(less direct action on gut)하는 경피제에서 변비 유발이 적었음을 볼 수 있다.

뇌의  $\mu$  수용체는 진통 및 장운동 모두에 영향을 미치나,  $\delta$  수용체는 진통과는 연관되어있으나 위장관에 미치는 영향은 없다[24]. 반면 척수의  $\mu$ 와  $\delta$  아편양물질수용체는 모두 anti-transit 효과를 보인다.

아편양펩타이드와 그 수용체는 위전정부(gastric antrum)와 십이지장 상부에서 특히 많이 발견된다[25]. 소화기에도  $\mu$ ,  $\delta$  그리고  $\kappa$ 수용체가 있으며 뇌의 것과 유사하다[26]. 근육층신경절기(myenteric plexus) 신경은 주로  $\mu$  수용체와 적은 양의  $\kappa$  수용체를 갖고있다. 점막하신경층(submucous plexus)은 주로  $\delta$  수용체를 포함하고 있는데, 이는 소화관의 윤근층(circular muscle layer)에서 나온 평활근(smooth muscle) 세포에서도 발견된다. 종근층(longitudinal muscle layer)에는 아편양물질수용체가 없다[27, 28]. 중추와 말초에 작용하여 위배출(gastric emptying)을 늦추지만, 중추적 억제를 위해서는 보다 많은 양의 아편양제제를 필요로 한다. 전신으로(systemically) 투여된 모르핀은 CNS에 비해, 장관에 보다 많은 농도가 도달되는데, 이는 변비를 일으키는 아편양제제의 용량이 진통효과보다 적은 양이었다는 점과 일치한다.

Table 2. Summary of the Actions of Prototypical Agonists, Antagonists, and Agonists-antagonists at Opioid Receptors (54)

Drugs	Receptor Type			
	$\mu$	$\delta$	$\kappa_1$	$\kappa_3$
Morphine	+++		+	+
Fentanyl	+++			
Pentazocine	P		++	+
Butorphanol	P	NA	+++	NA
Nalbuphine	-		++	++
Buprenorphine	P	NA	-	NA
Naloxone	-	-	-	-
Naltrexone	-	-	-	-
Nalorphine*	-		+	+++
U 50,488			+++	

The ratio of symbols at various receptors is intended to denote selectivity:

+: agonist, -: antagonist

P: partial agonist

NA: data unavailable or inadequate.

\*Produces dysphoric or psychotomimetic effects at relatively high doses that are poorly antagonized by naloxone.

### 3. 정상외장기능(Normal bowel function)과 변비에서 아편양제제의 역할

정상의 장기능을 위해서는 운동(motility), 점막의 운반(mucosal transport), 그리고 배설반사(defecation reflexes)의 조화가 필요하다[29].

운동(Motility)은 중추신경계, 말초 자율신경계, 그리고 다양한 위장관 호르몬의 기능에 의존한다. 운동의 형태는 segmental nonpropulsive, short-segment propulsive, 그리고 long-segment propulsive (mass

movements)의 3가지가 있다. 내용물을 휘저어 섞는 segmental movements, 그리고 추진운동(propulsive movements), 또는 연동(peristalsis)이 음식물을 내려 가게 한다.

전해질과 점액의 운반(Mucosal transport)은 복잡하고 잘 알려져 있지 않으나, 아편양제제는 장분비를 억제한다.

아편양제제가 변비를 유발하는 주원인은, 말초작용에 기인한 위배출 지연(delay of gastric emptying), 유문연축(pylorospasm)이나[30~32] 장전이 시간의 증가(increased colonic transit time)와 연관된 장운동(intestinal motility)의 감소 때문이다[21, 32].

장운동(intestinal activity)은 kappa 수용체 효능제를 제외한 mu와 delta 수용체 효능제에 의해 향진된다[33].

## 아편양제제 길항제의 종류와 변비 치료제로서의 유용성

### 1. 중추와 말초에 모두 작용하는 아편양제제 길항제-Naloxone (Narcan<sup>®</sup>), Naltrexone (ReVia<sup>®</sup>), Nalmefene (Revex<sup>®</sup>)

Naloxone (Narcan<sup>®</sup>), Naltrexone (ReVia<sup>®</sup>), Nalmefene (Revex<sup>®</sup>)같은 3기 아편양제제 길항제(tertiary opioid-receptor antagonists)는 지용성으로, 혈뇌장벽(blood-brain barrier)을 쉽게 통과하여 아편양제제의 진통효과와 약물의 부작용을 모두 차단할 수 있다.

#### 1) Naloxone (Narcan<sup>®</sup>)

Naloxone의 사용은 다음과 같은 아편양제제의 금단증상(withdrawal symptoms)을 보일 수 있다[4, 24, 34] 심혈관계(고혈압, 저혈압, 빈맥, 심실 부정맥, 심정지), 중추신경계(과민, 불안, 초조, 발한, 전율, 발작), 위장관계(오심, 구토, 설사), 그리고 호흡기계(호흡곤란, 폐부종, 콧물, 재채기) 증상을 보일 수 있으며, 경구용 naloxone의 치료지수(therapeutic index)는 좁다[35].

경구용 naloxone의 사용은 Culpepper-Morgan 등

[4]이나 Latasch 등[9]의 연구에서는 긍정적 효과를 보였으나, Robinson 등[36]은 완하제의 효과를 증명하지 못했다.

Lancet지에 의하면, 경구로 모르핀이나 diamorphine을 복용 중인 호스피스 환자에서, 최소한 현재 아편양제제 용량의 10%의 naloxone을 경구로 투여 시 진통효과에는 영향을 주지 않으면서 변비를 막았다[35].

많은 연구에서 아편양제제의 투여 용량을 결정 시, 길항제의 효과는 효능제의 농도에 의해 결정된다는 가설에 기초하고 있다[31]. 이것은 장기간 아편양제제를 사용한 경우에는 적합하지 않으며, 길항제에 대한 반응은 아편양제제의 내성 또는 의존성에 비례하였고, 반드시 효능제의 농도에 따르지는 않았다는 연구에서도 알 수 있다[37]. 아편양제제로 인한 변비에 전문가들은 naloxone을 0.8 mg bid, 최고 하루에 5 mg로 시작하여, 독성이나 진통효과의 상실 등을 살펴면서 하루에 12 mg까지 증량하는 것을 권하고 있다[11, 38~40] 특히 신체적 의존성(physically-dependent)이 있는 환자는 주의해야 한다. 하루 모르핀 총 용량의 10% 미만은 효과가 없을 수 있고, 반면에 하루 총 모르핀 용량의 20%에 해당하는 naloxone에는 대부분의 환자에서 반응을 보였고[37], 보통 모르핀 용량의 0.5~60%가 사용되어져 왔다[9, 10].

### 2) Nalmefene (Revex<sup>®</sup>)과 Naltrexone (ReVia<sup>®</sup>): long-acting, opioid antagonists

Nalmefene과 naltrexone은 naloxone과 구조가 비슷하나 긴 반감기 때문에 작용시간이 길다[41, 42] (Table 3)

경구용 nalmefene 50 mg과 100 mg이 각각 모르핀 10 mg과 20 mg 정주에 의한 생리적, 주관적 효과를 최소 48시간동안 차단할 수 있다. 하지만 아직 변비 치료에 대한 유용성은 알 수 없다[43, 44] Nalmefene의 혈중 반감기는 10.3~12.9시간으로 nalox-

Table 3. Pharmacokinetics of Opioid Antagonists Commercially Available in the United States (studies in adults)(54)

Naloxone (Narcan®)	
Onset of effect	Endotracheal, I.M., S.C.: within 2-5 minutes; I.V.: within 2 minutes
Duration of action	20~60 minutes; shorter than that of most opioids, so repeated doses are often needed
Distribution	Vdss: 180-210, Crosses the placenta
Metabolism	Primarily by glucuronidation in the liver
Half-life	1~1.5 hours
Elimination	In urine as metabolites
Naltrexone HCl (ReVia®)	
Onset of effect	Time to peak serum concentration: within 60 minutes.
Duration of action	50 mg Oral : 24hours, 100 mg : 48hours, 150 mg : 72hours
Absorption	Oral : almost complete
Distribution	Vdss: 19 L/kg; distributed widely throughout the body but considerable interindividual variation exists. Protein binding : 21%
Metabolism	Undergoes extensive first-pass metabolism to several metabolites including 6-beta-naltrexol
Half-life	4 hours; 6-beta-naltrexol : 13 hours
Elimination	Principally in urine as metabolites and unchanged drug
Nalmefene HCl (Revex®)	
Onset of effect	Time to peak serum concentration: 1 mg IM: 2hours,
Duration of action	1 mg SC : 1.5hours, 50 mg Oral : 1~2.5hours Reversal of opioid toxicity is dose related : 1 mg IV : 4hr, 2 mg IV : 8hr, a single 50 mg oral dose : 48~72hours
Absorption	
Distribution	Bioavailability: IM : 100%, SC : 100%, Oral : 40~50% Vdss : 8.6L/kg. Protein binding : 45%
Metabolism	Metabolized primarily via glucuronidation. Nalmefene glucuronide (inactive) : major metabolite
Half-life	8.5~10.8 hours
Elimination	Renal : less than 8%, Feces : 17%, Bile : small

Vdss : volume of distribution at steady state; the larger the value, the more likely the effects are terminated by redistribution than by clearance, and the more likely cumulation will take place on repeated (continuous) administration

one의 63분에 비해 길다[45, 46].

않았다[47, 48].

2. 말초에 작용하는 아편양제제 길항제-  
Methylnaltrexone, ADL 8-2698

3기 아편양제제의 질소원자에 alkyl substituent를 붙임으로서 상대적으로 극성을 갖는 그리고 지용성은 적어, 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 통과가 쉽지 않은 4기 아편양제제가 개발되었으나 아직 상업화되지는

Methylnaltrexone (N-methylnaltrexone bromide; Mallinckrodt Specialty Chemicals, St Louis, MO)이 첫 4기(quaternary) 아편양물질수용체 길항제로서 혈뇌장벽 통과가 제한적이다[47, 49, 50].

ADL 8-2698(Adolor Corporation, Malverin, PA)은 말초의 선택적인 mu 수용체 길항제로서 경구 투여 후에 소량의 전신흡수와 제한된 CNS 통과를 보인다.

Table 4. Usual Administration Regimens for Opioid Antagonists [54]

Naloxone (Narcan®)	
Indications	Reverse CNS and respiratory depression in suspected narcotic overdose For diagnosis of suspected opioid tolerance or acute opioid overdosage.
	Dosage Forms: Injection, as hydrochloride; 0.4 mg/ml (1 mL, 10 mL), I.M., I.V. (preferred), intratracheal, S.C.
	Opioid Overdose-Known or Suspected: I.V.: 0.4~2 mg every 2~3 minutes as needed, if no response is observed after 10 mg, question the diagnosis. IM or SC administration may be necessary if the IV route is not available.
Usual dosage	Postoperative Respiratory Depression: in increments of 0.1~0.2 mg intravenously at 2~3 minute intervals to the desired degree of reversal, i.e. adequate ventilation and alertness without significant pain or discomfort. Repeat doses may be required within 1~2 hour intervals depending upon the opioid amount, type (i.e., short or long acting) and time interval since last administration. Supplemental intramuscular doses have been shown to produce a longer lasting effect.
Naltrexone HCl (ReVia®)	
Indications	Adjunct to the maintenance of an opioid-free state in detoxified individual.
	Dosage Forms: Tablet, as hydrochloride: 50mg
Usual dosage	Do not give until patient is opioid-free for 7~10 days as determined by urine analysis: Oral: 25 mg; if no withdrawal signs within 1 hour give another 25 mg; maintenance regimen is flexible, variable and individualized (50 mg/day to 100~150 mg 3 times/week)
Nalmefene HCl (Revex®)	
Indications	Oral nalmefene has undergone preliminary investigation in several conditions, including interstitial cystitis, and may be a useful alternative to naltrexone for the management of opioid addiction.
	Dosage form: solution for injection; 100 mcg/ml (1 mL) for postoperative use, 1 mg/1 ml (2 mL) for opioid overdose; I.M., I.V.(preferred), S.C, Oral.
Usual dosage	Opioid overdose: 0.5 mg/70 kg IV. If needed, give second dose of 1 mg/70 kg, 2~5 minutes later. Max cumulative dose 1.5 mg/70 kg, if suspicion of opioid dependency, initial dose of 0.1 mg/70 kg is recommended. If there is no evidence of withdrawal symptoms within 2 minutes, the usual dosage may be used; 0.5 or 1 mg IV bolus injection is also effective. Postoperative respiratory Depression: 0.25 mcg/kg IV, repeat at 2~5 min intervals prn. Max cumulative dose 1 mcg/kg.

14명의 건강한 자원자를 대상으로 한 임상실험에서, 모르핀 주사 후 ADL 8-2698 4 mg의 경구 투여 시, 진통효과의 역전이나 동공수축 없이 위장관 운동 (gastrointestinal motility)의 증가와 대변 양(stool weight)을 유의하게 증가시켰다[51, 52].

결 론

아편양제제 길항제는 아편양제제로 인한 호흡억제 및 독성치료에 많이 사용되어지고 있는데, 완화의료 전문의는 금단증상을 유발하지 않도록 소량을 반복사

용할 줄 알아야 한다. 현재는 경구용, 진 반감기, 말초에만 작용하는 아편양제제 길항제가 개발이 되어지고 있다. 이는 완화의료 영역에서 진통효과에는 영향을 주지 않으면서, 아편양제제로 인한 변비 등의 치료에 사용 가능성을 시사하는 것이다.

## 참 고 문 헌

- Schug SA, Zech D, Grond S, Jung H, Meuser T, Stobbe B. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:259-266.
- Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996;335:1124-1132.
- Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
- Bruera E, Suarez-Almazor M, Velasco A, Bertolino M, MacDonald SM, Hanson J. The assessment of constipation in terminal cancer patients admitted to a palliative care unit: a retrospective review. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:915-919.
- Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminal ill cancer patients. *Palliat Med* 1998;12:375-382.
- Sykes NP. Current approaches to the management of constipation. *Cancer Surv* 1994;21:137-46.
- Agra Y, Sacristin A, Gonzalez M, Ferrari M, Portugus A, Calvo MJ. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. *J Pain Symptom Manage* 1997;15:1-7.
- Sykes NP. A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:363-369.
- Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, Kath R, Reinhart K. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000;84:105-109.
- Latasch L, Zimmermann M, Eberhardt B, Jurna I. Oral naloxone antagonizes morphine-induced constipation. *Anaesthesist* 1997;46:191-194.
- Culpepper-Morgan JA, Inturrisi CE, Portenoy RK, Foley K, Houde RW, Marsh F, et al. Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:90-95.
- Kreek MJ, Schaefer RA, Hahn EF, Fishman J. Naloxone, a specific opioid antagonist, reverses chronic idiopathic constipation. *Lancet* 1983;1:261-2.
- Browstein M. A brief history of opiates, opioid peptides and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 1993;90:5391-5393.
- Goldstein A, Naidu A. Multiple opioid receptors: Ligand selectivity profiles and binding site signatures. *Mol Pharmacol* 1989;36:265-272.
- Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:1-18.
- Jiang Q, Takemori AE, Sultana M, Portoghese PS, Bowen WD, Mosberg HI, et al. Differential antagonism of opioid delta antinociception by [D-ala<sup>2</sup>, Leu<sup>5</sup>, Cys<sup>6</sup>] enkephalin and naltrindole 5'-isothiocyanate: evidence for delta receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;257:1069-1075.
- Hassan AHS, Ableitner A, Stein C, Herz A. Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience* 1993;55:185-195.
- Gavriaux-Ruff C, Kieffer B. Opioid receptors: gene structure and function. Stein C, ed. *Opioids in Pain Control: basic and clinical Aspects*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999 p. 1-20.
- Ji RR, Zhang Q, Law PY, Low HH, Elde R, Hkfelt T. Expression of  $\mu$ -,  $\delta$ -, and  $\kappa$ -opioid receptor-like immunoreactivities in rat dorsal root ganglia after carrageenan-induced inflammation. *J Neurosci* 1995;15:8156-8166.
- Zhang Q, Sch fer M, Stein C. Effect of capsaicin on the expression of cloned opioid receptors in dorsal root ganglia. *Soc Neurosci Abstr* 1996;22:2004.
- DeLuca A, Coupar IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther* 1996;69:103-115.
- Manara L, Bianchetti A. The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:249-73.
- Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Kulbe C, Kasper, M, Grond S, et al. Constipation between transdermal fentanyl and oral morphine. *Pall*

- Med 2000;14:111-19.
24. Porreca F, Galligan JJ, Burks TF. Central opioid receptor involvement in gastrointestinal motility. *Trends Pharmacol Sci* 1986;7:104-7.
  25. Polack JM, Bloom SR. Neuropeptides of the gut: A newly discovered control mechanism. *World J Surg* 1979;3:393.
  26. Burks TF. Actions of drugs on gastrointestinal motility. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Vol 1. New York: Raven Press;1987. p.723-43.
  27. North RA. Opiates, opioid peptides and single neurons. *Life Sci* 1979;24:1527-46.
  28. Bittar KN, Makhlof GM. Receptors on smooth muscle cells: Characterization by contraction and specific antagonists. *Am J Physiol* 1982;242:G400-7.
  29. Cohen S, Long WB, Snape WJ. Gastrointestinal motility. In: Crane RK ed. *International review of physiology*. Vol. 19. Baltimore: University Park Press; 1979. p. 128-49.
  30. Foss JF, O'Connor M, Yuan CS, Murphy M, Moss J, Roizen MF. Safety and tolerance of methylnaltrexone in healthy humans: a randomized placebo-controlled intravenous ascending-dose and pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1997;37:25-30.
  31. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Toledano A, Roizen MF, Moss J. Methylnaltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:469-75.
  32. Konturek SJ. Opiates and the gastrointestinal track. *Am J Gastroenterol* 1980;74:285-91.
  33. Ruoff HJ, Flaudung B, Demol P, Weihrauch TR. Gastrointestinal receptors and drugs in motility disorders. *Digestion* 1991;48:1-17.
  34. Yuan CS, Foss JF, Moss J. Effects of methylnaltrexone on morphine-induced inhibition of contraction in isolated guinea-pig ileum and human intestine. *Eur J Pharmacol* 1995;276:107-11.
  35. Sykes NP. Oral naloxone in opioid-associated constipation. *Lancet* 1991;337:1475.
  36. Robison BA, Johansson L, Shaw J. Oral naloxone in opioid-associated constipation. *Lancet* 1991;338:581-2.
  37. Wikler A, Fraser HF, Isbell H. N-allylnormorphine: effects of single doses and precipitation of acute abstinence syndromes during addiction to morphine, methadone or heroin in man(post addict). *J Pharmacol Exp Ther* 1953;109:8-20.
  38. Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1996;10:135-44.
  39. Derby S, Portenoy RK. Assessment and management of opioid-induced constipation. In: Derby S, Portenoy RK, eds. *Topics in Palliative Care*. New York: Oxford University press; 1997. p. 108.
  40. Scholz M. Managing constipation that's opioid-induced. *RN* 2000;63:103.
  41. Jones HE, Johanson RE, Fudala PJ, Henningfield JE, Heishman SJ. Nalmefene: blockade of intravenous morphine challenge effects in opioid abusing humans. *Drug Alcohol Depend* 2000;60:29-37.
  42. Glass PS, Jhaveri RM, Smith LR. Comparison of potency and duration of action of nalmefene and naloxone. *Anesth Analg* 1994;78:536-41.
  43. Cheskin LJ, Chami TN, Johnson RE, Jaffe JH. Assessment of nalmefene glucuronide as a selective gut opioid antagonist. *Drug Alcohol Depend* 1995;39:151-54.
  44. Simpkins JW, Smulkowski M, Dixon R, Tuttle R. Evidence for the delivery of Narcotic antagonists to the colon as their glucuronide conjugates. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:195-205.
  45. Ngai SH, Berkowitz BA, Yang JC, et al. Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man. *Anesthesiology* 1976;44:398-401.
  46. Gal TJ, DiFazio CA. Prolonged antagonism of opioid action with intravenous nalmefene in man. *Anesthesiology* 1986;64:175-80.
  47. Brown DR, Goldberg LI. The use of quaternary narcotic antagonists in opiate research. *Neuropharmacology* 1985;24:181-91.
  48. Goldberg L, Merz H, Stockhaus K. Quaternary derivatives of noroxymorphine which relieve intestinal immobility. United States Patent No. 4, 1979:176-86.
  49. Kotake AN, Kuxahara K, Burton E, McCoy CE, Goldberg LI. Variations in demethylation of N-methylnaltrexone in mice, rat, dogs and humans. *Xenobiotica* 1989;19:1247-54.
  50. Russell J, Bass P, Goldberg LI, Schuster CR,



- Merz H. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol* 1982;78: 255-61.
51. Barr WH, Nguyen P, Slattery M, Russell R, Carpenter RL. ADL 8-2698 reverses opioid induced delay in colonic transit (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:91.
52. Fricke JR, Lindquist D, Carpenter RL. ADL 8-2698 dose not antagonize opioid analgesia (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:93.
53. Lipman AG, Gauthier ME. Pharmacology of opioid drugs: basic principles. In: Portenoy RK, Bruera E, ed. *Topics in palliative care*. New York: Oxford University Press;1997. p145.
54. Y Choi, J Billings. Opioid antagonists: a review of their use for opioid-related constipation and of some newer roles in palliative care. *J Pain Symptom Management* (accepted)