

Zbigniew Żylicz

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
(Chair and Department of Palliative Care, The Ludwik Rydygier University of Medical Sciences, Bydgoszcz, Poland)

Antagoniści opioidowi jako leki przeczyszczające. Analiza dostępnych danych

Opioid antagonists as laxatives. An analysis of the available data

Streszczenie

Analgetyki opioidowe są podstawowymi lekami w terapii bólu u osób z zaawansowanymi chorobami, w tym nowotworowymi. Leki te wywołują także objawy uboczne. Do najbardziej dokuczliwych należą zaparcia. Przyczyna zaparcia związana jest ściśle z interakcją leków opioidowych z receptorami opioidowymi na zakończeniach włókien czuciowych. Antagoniści receptorów opioidowych działający na obwodzie są w tej sytuacji potencjalnymi lekami przeczyszczającymi. Nalokson (NLX) podany doustnie u niektórych pacjentów powoduje zmniejszenie zaparć, ale część tych chorych odczuwa objawy odstawienia, a niektórzy cierpią z powodu nawrotu bólu. Naltrekson (NTX) jest centralnie i obwodowo działającym lekiem przeciwo-opioidowym i dlatego nie stosuje się go jako preparatu przeczyszczającego. Jednak jego pochodna — metylnaltrekson (MTNTX) — działa wyłącznie na obwodzie i jest obiecującym lekiem przyspieszającym opróżnianie żołądkowe, zmniejszającym nudności i wymioty, a także czas pasażu jelitowego. Nad nowym, specjalnie stosowanym do tego celu lekiem, ADL 9-2698 trwają badania kliniczne.

Słowa kluczowe: leki przeczyszczające, zaparcia po opioidach, nalokson, naltrekson, antagoniści opioidowi

Abstract

Opioid analgesics are the mainstay of pain therapy in patients at an advanced stage of a disease, including cancer. These drugs are not free from adverse effects and one of the most disturbing is constipation. The cause of this adverse effect is closely related to the interaction between opioids and opioid receptors at the sensory nerve endings in the bowels. Opioid antagonists, acting peripherally, have the potential to alleviate the problems created by opioids including opioid-induced constipation. Oral naloxone (NLX) produces some laxation, but some patients suffer from withdrawal symptoms and reversal of analgesia. Naltrexone (NTX) is a centrally and peripherally acting opioid antagonist and this is why it is of no use as a laxative. However, its derivative, methylnaltrexone (MTNTX), acts peripherally and is promising because it is a drug which is known to increase gastric emptying, nausea and vomiting and gut transit time. A new drug, specifically designed for this purpose, is ADL 9-2698, which is currently under investigation.

Key words: laxatives, opioid-induced bowel obstruction, naloxone, naltrexone, opioid antagonists

Wstęp

Analgetyki opioidowe są podstawą terapii bólu w zaawansowanych chorobach, w tym nowotworowych. Leki te są polecane przez Światową Organiza-

Introduction

Opioid analgesics are the mainstay of pain therapy in patients at an advanced stage of a disease, including cancer. Opioids are recommended by the

Adres do korespondencji (Address for correspondence): dr med. Zbigniew Żylicz, prof. AM
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej AM w Bydgoszczy
e-mail: z.zylicz@chello.nl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 2, 165–170
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

cję Zdrowia do leczenia silnego i umiarkowanego bólu, jeśli paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne okazują się niewystarczające. Leki opioidowe wywołują także objawy uboczne. Do najbardziej dokuczliwych należą zaparcia. Ich przyczyną jest interakcja z receptorami opioidowymi znajdującymi się na zakończeniach włókien nerwów ruchowych w przewodzie pokarmowym. Mechanizm ten jest odpowiedzialny za takie zjawiska, jak opóźnienie opróżniania żołądkowego [1–3] i wydłużenie się czasu pasażu jelitowego [4]. Opioidy mogą także zwiększać napięcie zwieracza odbytu [5]. Dane te pochodzą z różnych badań przeprowadzonych na zwierzętach.

Częstość występowania zaparcí wywołanych stosowaniem opioidów

Częstość występowania zaparcí wywołanych stosowaniem opioidów u chorych leczonych przewlekle, którą opisywało wielu autorów, wynosi 20–50% [6, 7]. Zależy to od grupy badanych pacjentów, a także od rodzaju stosowanego opioidu [7]. W innym badaniu wykonanym na polecenie Amerykańskiego Towarzystwa Bólowego 805 osób cierpiących z powodu przewlekłego bólu odpowiedziało na pytania ankiety telefonicznej (patrz: www.ampainsoc.org/whatsnew/summary4_road.htm). Zaparcie występowało u 30% chorych stosujących regularnie leki opioidowe. W stanach terminalnych częstość występowania zaparcí może wzrosnąć aż do 90% [8, 9]. Większość pacjentów cierpiących z powodu zaparcí spowodowanych przyjmowaniem opioidów musi używać środków przeczyszczających [10].

Obwodowe i centralne receptory opioidowe

Receptory opioidowe są szeroko rozpowszechnione w ośrodkowym układzie nerwowym, a także w tkankach obwodowych. Opioidowe receptory obwodowe znajdują się na zakończeniach włókien nerwów czuciowych i ruchowych. Te receptory, typu μ , κ i δ są stymulowane endogennymi ligandami i odgrywają ważną rolę w wielu procesach fizjologicznych. Głównym receptorem bólowym jest receptor typu μ . Niestety, ten sam receptor odpowiedzialny jest za wiele działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Proces zapalny w tkankach obwodowych powoduje zwiększenie ilości opioidowych receptorów na obwodzie, przez co wzrasta wrażliwość na endogenne opioidy.

Morfina podana systemowo powoduje zaparcie zarówno poprzez oddziaływanie na centralne, jak i obwodowe receptory opioidowe [11, 12]. W takim

WHO for the treatment of moderate to severe pain which is not responding to paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). These drugs are not free of adverse effects and one of most disturbing is constipation. The cause of this adverse effect is closely related to the interaction between opioids and opioid receptors at the motoric nerve endings in the bowels. Through this mechanism opioids cause delay in the processes of gastric emptying [1–3] and increase gastrointestinal transit time [4]. Opioids may also increase the anal sphincter tone [5]. All this data has been obtained in different animal models.

Incidence of opioid-induced constipation

The incidence of opioid-induced constipation in patients chronically treated with opioids has been investigated [6, 7]. It varies from 20–50% of patients and depends on the group profile and the opioid used [7]. In another study on behalf of the American Pain Society 805 respondents meeting the criteria of chronic pain answered the questions by telephone (see: www.ampainsoc.org/whatsnew/summary4_road.htm). Of the respondents who were regularly using an opioid analgesic, constipation was reported by 30%. In terminally ill patients the incidence of constipation can be much higher and may reach 90% [8, 9]. Most of patients with opioid-induced constipation will require laxatives [10].

Peripheral versus central opioid receptors

Opioid receptors are widely distributed through the central nervous system and peripheral tissues. Peripheral opioid receptors are distributed at the sensory and motoric nerve endings. These receptors (μ , κ and δ) are stimulated by endogenous ligands and are important in the regulation of many bodily functions. The principal receptor involved in pain modulation is the μ receptor. Unfortunately, the gastrointestinal effects of opioids are also highly dependent on the same type of receptor. Inflammation of the peripheral tissues may lead to up-regulation of the mu receptors and an increase in their sensitivity to exogenous and endogenous opioids.

Morphine administered systemically may exert its constipatory effect through central and peripheral effects [11, 12]. Antagonising only the peripheral effects of opioids may therefore not always be enough. Peripheral opioids may also be responsible for local analgesia [13]. A low dose of topical opioids may be useful when applied directly to the painful place, especially as they obviate adverse effects such as constipation.

przypadku oddziaływanie antagonistyczne na obwodowe receptory opioidowe może nie wystarczyć.

Obwodowe receptory opioidowe mogą być także odpowiedzialne za analgezję obwodową [13]. Stosowanie małych dawek opioidów podawanych miejscowo, bezpośrednio na bolące miejsce może być przydatną metodą zwalczania bólu, która nie wywołuje centralnych i systemowych objawów ubocznych, takich jak zaparcia.

Różne opioidy mogą mieć różny wpływ na obwodowe receptory opioidowe. Fentanyl jest preparatem bardzo lipofilnym, który bez trudu przenika przez barierę krew-mózg. Wydaje się, że właśnie dlatego, iż działa słabiej na receptory obwodowe, powoduje mniej zaparć niż morfina [14]. Z kolei nie przeprowadzono badań, w których porównywano by występowanie zaparć przy podawaniu równoważnych dawek analgetycznych.

Antagoniści opioidowi

Nie poznano dotąd peptydu endogennego, który działałby jak czysty antagonist. Powinowactwo peptydów opioidowych do receptorów może być silne lub słabe, a różne peptydy mogą konkurować o przyłączenie do tych samych receptorów. W tej sytuacji peptydy o silnym powinowactwie, a za to słabiej stymulujące receptor, działają jak kompetywni antagoniści. Nalokson (NLX) jest znanym lekiem syntetycznym cechującym się wysokim powinowactwem do receptorów opioidowych, ale nie stymulującym ich. Dlatego NLX znosi działanie większości, jeżeli nie wszystkich, znanych endogennych i egzogennych opioidów. Lek ten używany jest do odwracania działania opioidów, głównie w przypadku wystąpienia działań toksycznych u osób uzależnionych od narkotyków. Nalokson w zasadzie zawsze powoduje u tych pacjentów powstanie objawów odstawienia. Lek ten można podawać jedynie pozajelitowo. Działa szybko, ale charakteryzuje się także bardzo krótkim czasem półtrwania. Jeżeli używany jest do neutralizacji działania tabletek morfiny o przedłużonym działaniu, to należy go podawać w pompie infuzyjnej przez dłuższy okres. Nalokson jest szybko metabolizowany do nieaktywnych glukuronianów [15], a głównym metabolitem jest NLX-3-glukuronian [16, 17]. Proces ten zachodzi w wątrobie i powoduje obniżenie się dostępności biologicznej leku do poniżej 3% [15].

Nalokson podany pozajelitowo omija proces glukuronizacji w wątrobie i jest w stanie przejść przez barierę krew-mózg. Tkanka mózgowa może inaktywować NLX do glukuronianów [18]. Zatem NLX stosowany doustnie może działać tylko miejscowo,

Different opioids may interact in different ways with the peripheral opioid receptors. Fentanyl, being very lipophilic, is probably more rapidly absorbed through the blood-brain barrier and has less effect on the peripheral receptors. This may explain why, during observations, fentanyl produced less constipatory effect than morphine [14]. On the other hand, no comparative studies have yet been undertaken at equianalgesic doses.

Opioid antagonists

No pure endogenous opioid antagonists have so far been identified. The affinity of opioid peptides may be stronger or weaker and they may compete at the same receptors. In this situation the contenders with a stronger affinity and weaker receptor stimulation may act as competitive inhibitors. Naloxone (NLX), a known opioid antagonist, is a drug with a very high affinity and low stimulation potential. NLX antagonises the activity of most if not all known endogenous and exogenous opioids. It is used to reverse opioid effects, mainly toxicity in drug addicts. As a rule this drug elicits a strong abstinence syndrome. NLX is an injectable drug with a rapid onset and a short half-life. If used to neutralise the toxicity of slow-release opioids, such as fentanyl patch or morphine sulphate tablets, it should be used in a continuous infusion. Naloxone is rapidly inactivated by glucuronidation [15] and the main metabolite, NLX-3-glucuronide, is inactive [16, 17]. This process may take place in the liver, reducing naloxone bio-availability to less than 3% [15].

Injected parenterally, the drug may bypass liver glucuronidation and may pass the blood-brain barrier. The brain tissue is able to glucuronidate NLX and inactivate it [18]. So orally administered naloxone would be able to act only topically, immediately before its inactivation in the liver. NLX is absorbed in the jejunum and the opioid receptors responsible for constipation are in the colon. It is thus probable, that NLX glucuronides are excreted with bile and that colonic bacteria deglucuronidate them to NLX. However, this hypothesis is as yet unproven.

Clinical trials with opioid antagonists

Orally administered NLX was found effective in the amelioration of opioid-induced constipation in several case studies and in open label studies [19–22].

In the study by Sykes [23] the naloxone dose was calculated as the percentage of the morphine dose used. 17 patients entered this double blind, randomised trial. Naloxone at doses of 10% or less of the prevailing morphine dose was ineffective as a laxati-

przed inaktywacją w wątrobie. Nalokson wchłania się w jelicie cienkim, podczas gdy receptory opioidowe odpowiedzialne za zaparcie znajdują się w jelicie grubym. Dlatego też możliwe jest, że glukuroniany NLX są wydalane wraz z żółcią i poddawane deglukuronizacji przez bakterie w jelicie grubym. Jednak jeszcze nie sprawdzono tej hipotezy.

Próby kliniczne z antagonistami opioidowymi

W kilku doniesieniach kazuistycznych i badaniach niekontrolowanych wykazano, że nalokson zastosowany doustnie może zmniejszyć objawy zaparcia spowodowanego podaniem opioidów [19–22].

W badaniu opublikowanym przez Sykesa [23] dawkę NLX wyliczono jako stały procent dawki morfiny używanej do zwalczania bólu. Tym randomizowanym, kontrolowanym przez placebo, przeprowadzonym za pomocą podwójnie ślepej próby badaniem objęto 17 pacjentów. Nalokson w dawkach równych lub mniejszych niż 10% dawki morfiny nie działał przeczyszczająco, natomiast doustna dzienna dawka NLX równa 20% dawki morfiny miała takie działanie, ale u 9 spośród 12 chorych powodowała jednocześnie objawy odstawienia.

W badaniu Meissnera i wsp. [22] 17 osobom cierpiącym z powodu zaparcia podano NLX w dawkach miareczkowanych, wynoszących 9–36 mg/dobę. Po znalezieniu odpowiedniej dawki chorych obserwowano przez 6 dni. Średnia liczba dni z wypróżnieniem wzrosła z 2,1 w okresie kontrolnym (przed podaniem NLX) do 3,5 w okresie leczenia NLX ($p < 0,001$). Zapotrzebowanie na środki przeczyszczające zmalało. Średnia dawka NLX u tych pacjentów wynosiła 17,5 mg/dobę. Średnie natężenie bólu nie zmieniło się pod wpływem NLX, chociaż u 4 chorych zaobserwowano objawy odstawienia.

W innym badaniu przeprowadzonym przez Liu i wsp. [24] tylko 9 osób z zaparciami spowodowanymi podawaniem opioidów poddano leczeniu małymi dawkami NLX (6–12 mg/dobę). Wszyscy pacjenci objęci tą terapią odczuli działanie przeczyszczające. Pomimo to u 3 z 9 chorych wystąpił także nawrót bólu. Jeden pacjent poinformował nawet o całkowitym braku działania przeciwbólowego morfiny. Autorzy zaobserwowali, że chorzy leczeni dużymi dawkami opioidów byli bardziej wrażliwi na odwrócenie analgezji i nawrót bólu, nawet przy zastosowaniu małych dawek NLX.

Bardzo obszernie zakrojone badanie przeprowadzone w kilku krajach europejskich w latach 2000–2001 przez Roxane Laboratories, dotyczące działania przeczyszczającego NLX nie zostało niestety dookończonych i opublikowane. Przyczyna takiego postępowania nie jest jasna.

Oral naloxone at a daily dose of 20% of morphine was found to be laxative, but produced withdrawal symptoms in 9 out of 12 patients.

In a study by Meissner et al. [22] the NLX dose administered to 17 constipated chronic pain patients using oral opioids was titrated from 9 up to 36 mg/day. In the 6-day observation period, on a stable dose, the mean number of days with bowel movement increased from 2.1 in the control period (conventional laxatives) to 3.5 on naloxone ($p < 0.001$). The need to use laxatives decreased. The mean NLX dose in these patients was 17.5 mg a day. The mean pain intensity did not change. However, moderate withdrawal symptoms were observed in 4 patients.

In another study, that performed by Liu et al. [24], only 9 constipated patients were treated with low doses of NLX (6–12 mg/day). All the patients who received oral NLX saw some improvement in bowel movements. However, 3 out of 9 patients also experienced a reversal of analgesia. One patient even experienced complete analgesia reversal. The authors also observed that patients who are on high doses of opioids are more vulnerable to the reversal of analgesia even with low doses of naloxone.

A large controlled study, performed by Roxane in several European countries with oral NLX in opioid-constipated patients, was inconclusive and was discontinued. The reason for this is still unclear.

Naltrexone (NTX) is an orally acting opioid antagonist and is indicated for the treatment of alcohol and opioid dependence. In a manner similar to NLX, NTX will precipitate acute withdrawal reactions in patients dependent on opioids and also in patients with chronic pruritus [25]. The doses needed to reverse opioid-induced adverse effects, including constipation, may be lower than the doses needed to reverse analgesia. No studies with NTX have yet been undertaken. This antagonist does not seem to be suitable as an orally active opioid antagonist with laxative properties.

However, its derivative, methylnaltrexone (MTNTX) is an opioid antagonist with orphan drug status. It is currently being investigated for the treatment of opioid-induced adverse effects [26, 27]. The addition of the methyl group to NTX decreases its lipophilicity and prevents its uptake through the blood-brain barrier. The effects of MTNTX are therefore limited to the reversal of the peripheral opioid-induced adverse effects. The obvious potential advantage of MTNTX is its lack of interaction with the central opioid analgesia. Several studies have already been performed with MTNTX, and some other trials are still ongoing [28].

Interestingly, MTNTX was found to reverse the opioid-induced inhibition of gastric emptying [29].

Naltrekson (NTX) jest doustnie działającym antagonistą opioidowym stosowany w leczeniu zależności od alkoholu i od narkotyków. Podobnie jak NLX, NTX powoduje objawy odstawienia u pacjentów uzależnionych, ale także u osób cierpiących z powodu przewlekłego świądu [25]. Dawki, które spowodują ustąpienie objawów ubocznych opioidów, mogą być mniejsze od dawek potrzebnych do odwrócenia analgezji. Brakuje badań dotyczących przeczyszczającego działania NTX. Antagonista ten nie wydaje się odpowiedni do leczenia zaparcí spowodowanych opioidami.

Pochodna NTX — metylnaltrekson (MTNTX) — jest antagonistą opioidowym znanym od dawna, ale dotychczas lek ten nie miał wielkiego zastosowania w medycynie. Obecnie rozważa się jego wykorzystanie w celu zmniejszenia objawów ubocznych opioidów [26, 27]. Dodanie grupy metylowej do NTX spowodowało zmniejszenie lipofilności tego leku, co z kolei wywołało zmniejszenie przechodzenia przez barierę krew-mózg. Zatem działanie MTNTX jest ograniczone do odwracania działania ubocznego opioidów na obwodzie. Naturalną zaletą tego leku jest brak interakcji z centralnymi receptorami opioidowymi i brak odwracania analgezji. Przeprowadzono już kilka badań klinicznych dotyczących tego leku, a inne właśnie trwają [28].

Metylnaltrekson powoduje odwrócenie działania hamującego opróżnianie żołądka indukowanego przez opioidy [29]. W kontrolowanym, skrzyżowanym badaniu obejmującym 11 pacjentów podawano na przemian albo morfinę i placebo, albo morfinę i MTNTX. W grupie otrzymującej morfinę i placebo zaobserwowano znaczne opóźnienie opróżniania żołądka. Dodanie MTNTX spowodowało prawie całkowite zniwelowanie działania morfiny ($p < 0,04$). Ponadto stwierdzono, że wchłanianie paracetamolu u pacjentów, którym podawano morfinę i placebo, było istotnie opóźnione w porównaniu z grupą leczoną morfiną i MTNTX. Maksymalne stężenia paracetamolu u chorych przyjmujących morfinę i placebo były także znamienne niższe ($p < 0,03$).

W kontrolowanym badaniu opublikowanym przez Yuana i wsp. [30] 22 osobom, które przez dłuższy czas przyjmowały metadon w celu leczenia uzależnienia od narkotyków, podano dożylnie MTNTX. W tym badaniu zastosowanie MTNTX powodowało polepszenie opróżniania żołądkowego, złagodzenie nudności i wymiotów, a także przyspieszenie czasu pasażu jama ustna-kątnica. U żadnego z badanych nie wystąpiły objawy odstawienia.

ADL 9-2698 jest nowym antagonistą opioidowym działającym jedynie na obwodzie. Oczekuje się, że ten lek będzie w stanie łagodzić obwodowe niepożądane działania opioidów, w tym zaparcia. Badania kliniczne są w toku [31, 32].

In this controlled study 11 patients were evaluated. The study subjects were treated either with a placebo and morphine or morphine and MTNTX in a crossover fashion. Significant delays in gastric emptying were observed in the group treated with morphine and the placebo. This delay was nearly completely reversed by the addition of MTNTX ($p < 0.04$). In addition, paracetamol absorption was significantly delayed when patients received morphine and peak concentrations were less than those in the placebo group ($p < 0.03$).

In a double blind, randomised, placebo-controlled study by Yuan et al. [30] intravenous MTNTX was administered to 22 subjects on a methadone maintenance programme. MTNTX improved gastric emptying, nausea and overall gut transit time. No opioid withdrawal symptoms were observed in this study.

ADL 9-2698 is a novel peripherally acting opioid antagonist. This drug is expected to be used in future for the alleviation of peripheral opioid adverse effects, including constipation. Clinical trials are now ongoing [31, 32].

Conclusion

Opioid antagonists acting peripherally have the potential to alleviate opioid-induced constipation. Oral NLX produces some laxation, but some patients suffer from withdrawal symptoms and reversal of analgesia. NTX is a centrally and peripherally acting opioid antagonist and this is why it is of no use as laxative. However, its derivative, MTNTX, acts peripherally and is promising as a drug which increases gastric emptying, nausea and vomiting and gut transit time. ADL 9-2698, a new drug designed specifically for this purpose, is currently under investigation.

Piśmiennictwo

1. Murphy D.B., Sutton J.A., Prescott L.F., Murphy M.B. Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology* 1997; 87 (4): 765–770.
2. Gue M., Fioramonti J., Junien J.L., Bueno L. Orally administered kappa but not mu opiate agonists enhance gastric emptying of a solid canned food meal in dogs. *J. Pharm. Pharmacol.* 1988; 40 (12): 873–875.
3. Dubois A. Endogenous opioids, gastric motility, and gastric emptying. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1987; 11 (3 część 2): 56B–61B.
4. Culpepper-Morgan J., Kreek M.J., Holt P.R., LaRoche D., Zhang J., O'Bryan L. Orally administered kappa as well as mu opiate agonists delay gastrointestinal transit time in the guinea pig. *Life Sci.* 1988; 42 (21): 2073–2077.
5. Bouvier M., Kirschner G., Gonella J. Actions of morphine and enkephalins on the internal anal sphincter of the cat: relevance for the physiological role of opiates. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1986; 16 (3): 219–232.

Wnioski

Być może antagoniści opioidowi działający na obwodzie staną się lekami, które, przynajmniej potencjalnie będą mogły złagodzić niektóre działania uboczne opioidów, w tym zaparcia. Doustnie podany NLX działa u niektórych osób przeczyszczająco, ale także powoduje odwrócenie analgezji i nawrót bólu. Naltrekson jest lekiem działającym centralnie i obwodowo, dlatego stosuje się go w leczeniu zaparcí. Natomiast jego pochodna — MTNTX — działa jedynie obwodowo i jest obiecującym lekiem powodującym przyspieszenie opróżniania żołądkowego, złagodzenie nudności i wymiotów, a także złagodzenie zaparcia. ADL 9-2698 to preparat, który został specjalnie zsyntetyzowany, aby działał antagonyście jedynie na obwodzie, z pominięciem centralnych receptorów opioidowych. Badania z zastosowaniem tego leku właśnie trwają.

6. Moulin D.E., Iezzoni A., Amireh R., Sharpe W.K., Boyd D., Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 347 (8995): 143–147.
7. Staats P.S., Markowitz J., Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med. J.* 2004; 97 (2): 129–134.
8. Portenoy R.K. Constipation in the cancer patient: causes and management. *Med. Clin. North Am.* 1987; 71 (2): 303–311.
9. Sykes N.P. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat. Med.* 1998; 12 (5): 375–382.
10. Sykes N.P. Current approaches to the management of constipation. *Cancer Surv.* 1994; 21: 137–146.
11. Stewart J.J., Weisbrodt N.W., Burks T.F. Central and peripheral actions of morphine on intestinal transit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978; 205 (3): 547–555.
12. Manara L., Bianchetti A. The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1985; 25: 249–273.
13. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth. Analg.* 1993; 76 (1): 182–191.
14. Radbruch L., Sabatowski R., Loick G., Kulbe C., Kasper M., Grond S. i wsp. Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat. Med.* 2000; 14 (2): 111–119.
15. Fishman J., Roffwarg H., Hellman L. Disposition of naloxone-7,8,3H in normal and narcotic-dependent men. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973; 187 (3): 575–580.
16. Fujimoto J.M. Isolation of naloxone-3-glucuronide from human urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1970; 133 (1): 317–319.
17. Weinstein S.H., Pfeffer M., Schor J.M. Metabolism and pharmacokinetics of naloxone. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 1973; 8 (0): 525–535.
18. Wahlstrom A., Winblad B., Bixo M., Rane A. Human brain metabolism of morphine and naloxone. *Pain* 1988; 35 (2): 121–127.
19. Sykes N.P. Oral naloxone in opioid-associated constipation. *Lancet* 1991; 337 (8755): 1475.
20. Culpepper-Morgan J.A., Inturrisi C.E., Portenoy R.K., Foley K., Houde R.W., Marsh F. i wsp. Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: a pilot study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52 (1): 90–95.
21. Latasch L., Zimmermann M., Eberhardt B., Jurna I. Treatment of morphine-induced constipation with oral naloxone. *Anaesthesist.* 1997; 46 (3): 191–194.
22. Meissner W., Schmidt U., Hartmann M., Kath R., Reinhart K. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000; 84 (1): 105–109.
23. Sykes N.P. A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. *J. Pain Symptom Manage.* 1996; 11 (6): 363–369.
24. Liu M., Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 23 (1): 48–53.
25. Jones E.A., Dekker L.R. Florid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 2000; 118 (2): 431–432.
26. Rosow C.E. Methylnaltrexone: reversing the gastrointestinal effects of opioids. *Anesthesiology* 1997; 87 (4): 736–737.
27. Foss J.F., O'Connor M.F., Yuan C.S., Murphy M., Moss J., Roizen M.F. Safety and tolerance of methylnaltrexone in healthy humans: a randomized, placebo-controlled, intravenous, ascending-dose, pharmacokinetic study. *J. Clin. Pharmacol.* 1997; 37 (1): 25–30.
28. De Ponti F. Methylnaltrexone progenesis. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2002; 3 (4): 614–620.
29. Murphy D.B., Sutton J.A., Prescott L.F., Murphy M.B. Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology* 1997; 87 (4): 765–770.
30. Yuan C.S., Foss J.F., O'Connor M., Osinski J., Karrison T., Moss J. i wsp. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283 (3): 367–372.
31. Schmidt W.K. Alvimopan* (ADL 8-2698) is a novel peripheral opioid antagonist. *Am. J. Surg.* 2001; 182 (5A suppl.): 275–385.
32. Liu S.S., Hodgson P.S., Carpenter R.L., Fricke J.R. Jr. ADL 8-2698, a trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl) piperidine, prevents gastrointestinal effects of intravenous morphine without affecting analgesia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69 (1): 66–71.