

· 综 述 ·

镇痛药曲马多的研究进展

李长华 罗 智 (同济医科大学药学院, 武汉 430030)

刘锦业 (武钢第二职工医院药剂科, 武汉 430030)

李 静 (中山市中医院保健科, 中山 528400)

摘 要 曲马多作为一中枢作用的中等强度镇痛药, 通过一种弱的阿片类因素和一种弱的非阿片类因素的协同增效而发挥其镇痛作用。由于这种复合的作用模式, 曲马多具有不同于其他典型阿片类药物的特点。曲马多已被大量的临床资料证实是较理想的治疗不同原因产生的中到重度疼痛的镇痛药。

关键词 曲马多 镇痛药 阿片类药物

曲马多(tramadol 或 tramal), 七十年代由德国 Grünenthal 公司开发, 1977年在德国上市。现已在五十多个国家注册和销售。最新研究表明, 由于其药理作用上的双重作用方式, 它具有与其他阿片类镇痛药所不同的特点。现分别从曲马多的化学、药理、临床及代谢方面报道其研究进展。

1 化学

曲马多的化学分为消旋—反式-2-二甲氨基-1-(3-甲氧基苯)环己醇((±)-trans-2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol)^[1]。其结构与阿片类衍生物有相似之处, 如芳香环, 间位的含氧取代基, 三碳原子的

链及一个碱性的甲基取代的氮。与吗啡相比, 它们之间最显著的差异是: 吗啡的结构是非常刚性的, 而曲马多分子则显示了高度的柔韧性^[2]。

曲马多的合成路线如下:

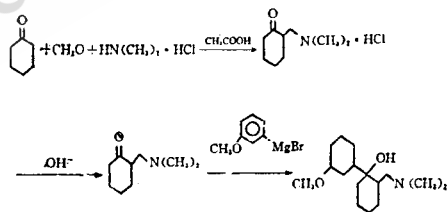
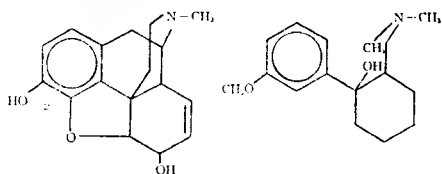


图2 曲马多合成路线

药用为反式异构体的外消旋体的盐酸盐^[3]。

2 药理

基于啮齿动物实验结果, 从药理学角度将曲马多归于 μ -阿片受体激动剂^[4]。但曲马多并没有明显地表现出典型的阿片类药物的副作用如呼吸抑制、镇静作用、欣快感以及便秘。经过大量的研究和临床再评价过程, 对曲马多的药理作用的认识不断深入^[5]。



吗啡

曲马多

图1 曲马多与吗啡的结构比较

受体结合实验表明,曲马多表现出对 μ -受体不过分的亲和力。这种亲和力是它对 δ 或 κ -受体亲和力的20~25倍^[6]。

曲马多对 μ -受体的亲和力为吗啡的 μ -受体亲和力的约六千分之一,而曲马多的镇痛作用却是吗啡的十分之一。因此,曲马多对阿片受体的亲和力不足以说明它的效力。

动物研究实验显示出在一些疼痛模型中曲马多的镇痛效果不能被纳洛酮所拮抗^[7]。曲马多还显示出抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺在鼠脑突触体中的再摄取。上述结果与许多其他实验结果说明,不仅是阿片类因素(主要指弱的 μ -受体激动作用),而且一种非阿片类因素也对它的抗感受性伤害的效果共同起作用。正是由于曲马多的这种弱的阿片类因素和弱的非阿片类因素的协同增效而发挥其对中至重度疼痛的镇痛作用。这种非阿片类因素可能是由于激活了下行单胺能递质系统的脊髓疼痛抑制通路^[8]。这种作用方式也解释了曲马多与传统阿片类药物之间副作用的不同之处。由于曲马多分子对阿片受体的低亲和力,它不明显地具有因 μ -受体激动所引起的典型的阿片类药物副作用。而非CNS所特有的副作用如恶心、呕吐、头晕可能与曲马多的阿片类因素和非阿片类因素都有关。曲马多治疗中常见的出汗现象可能与单胺能反应有关,因此而比传统的阿片类药物常见^[9]。

曲马多的这种双重因素共存的解释与它的对映体之间相异的、互补的、互相作用的药理学机制有关^[10]。对阿片受体的亲和力强弱为:

(+)曲马多>($\pm$)曲马多>(-)曲马多

左、右旋体均可独立地发挥镇痛作用,但消旋体曲马多显著地比对映体镇痛作用的理论加和要强得多,即表现出协同作用。右旋体表现出对5-羟色胺的摄取有较强的抑制作用($K_1=0.53\mu\text{m}$),而左旋体则表现出对去甲肾上腺素的摄取有较强的抑制作用($K_1=0.43\mu\text{M}$)。右旋体可增强5-羟色胺的释放,而左旋体可增强去甲肾上腺素的释放。

有文献报道^{[11][12]},曲马多的N-氧化物在治疗疼痛时比曲马多更少副作用。与曲马多等效剂量下,N-氧化曲马多口服镇痛作用维持时间更长。

3 临床应用^[13~16]

曲马多可用于减轻多种急性和慢性疼痛,如手术后疼痛、分娩痛、诊断探查引起的疼痛、创伤痛

以及慢性肿瘤疼痛。均可得到满意的止痛效果。下面以临床资料说明其特点。

3.1 无呼吸抑制^[4]

临床随机双盲研究中,150名术后病人接受三次静脉注射(曲马多50mg或吗啡5mg)。疼痛强度测定表明,两个治疗组在痛觉消失方面无显著差异,有临床意义的去饱和作用发生在吗啡组中,而不是在曲马多组中。给自发呼吸的病人分别静脉注射曲马多或吗啡,加大剂量到等效剂量的1.5倍时(术后病人控制的痛觉消失(PCA)表明1.5mg/kg曲马多相当于0.143mg/kg吗啡),曲马多对呼吸频率有瞬间抑制但对 CO_2 分压无影响。而吗啡则引起相当大的通气抑制。总之,大量的临床资料表明,在表现出同等镇痛作用,而又没有发生具有临床意义的呼吸抑制的曲马多,对于减轻手术后疼痛比吗啡要安全得多。

3.2 低成瘾性^[8]

双盲交叉实验中,给12名前毒品成瘾者肌肉注射曲马多(75mg,150mg,300mg)、吗啡(15mg,30mg)及安慰剂。比较其主观的、行为的、身体的信号。结果表明,不管剂量如何,吗啡立刻被辨认出并引起欣快症和典型的阿片类反应。曲马多在剂量为75mg和150mg时与安慰剂无差异,只有当其一次注射剂量达300mg时才被认为是一阿片类药物。

3.3 低耐受性和依赖性^[8]

长期使用曲马多的临床研究中,病人按要求口服曲马多1~3月。既无镇痛效果的降低,也无用量的显著增加。曲马多的平均日剂量从最初的225mg增加到最后一周的258mg,与此相对照,吗啡的平均日剂量却从69.2mg到96.0mg。因此,不管疾病进展如何,不增加曲马多的日剂量其镇痛效果基本保持。

多中心研究中,153名病人使用曲马多胶囊,最高日极限剂量达到400mg。第三周周末,病人以随机方式接受纳络酮或安慰剂来评价产生依赖性的情况。两组的戒断评分表明无依赖性,显示出在纳络酮分离实验后无明显戒断症状。

3.4 很少引起便秘^[7]

曲马多没有显示出对括约肌的影响。与其它阿片类药物相比,曲马多因此而不大可能引起便秘或尿滞留。在长期使用曲马多时,便秘的发生率比其

他阿片类药物显著的低。

4 代谢

Gail 等^[17]用 C—11 标记法研究了曲马多的主要代谢产物。后来又有用 GC-MS 法和 HPLC 法^[18,19]研究曲马多的代谢产物。口服曲马多后,人尿中的主要代谢产物为:

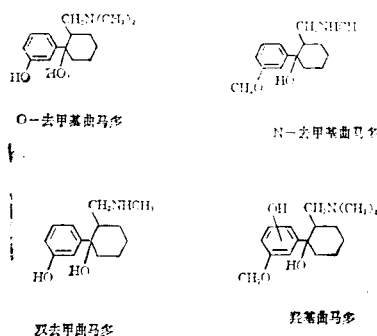


图3 曲马多的代谢产物

附表 阿片类药物受体结合的抑制作用 K_i 值

化合物	μ	δ	K
(±)曲马多	2.12×10^{-6}	5.77×10^{-5}	4.27×10^{-5}
(+)曲马多	1.33×10^{-6}	6.24×10^{-6}	5.40×10^{-5}
(-)曲马多	2.48×10^{-5}	2.13×10^{-4}	5.35×10^{-5}
可待因	1.60×10^{-7}	5.13×10^{-6}	5.97×10^{-6}
吗啡	3.45×10^{-10}	9.25×10^{-9}	6.62×10^{-7}

*数据单位为mol

参 考 文 献

- Friderichs E, Felgenhauer F, Jongschaap P, et al. Pharmakologische Untersuchungen zur Analgesie, Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung von Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum. *Arzneimittelforsch* 1978, 28(1):122
- Flick K, Frankus E, Friderichs E. Untersuchungen zur chemischen Struktur und analgetischen Wirkung von phenylsubstituierten Aminomethylcyclohexanolen. *Arzneimittelforsch*, 1978, 28(1), 107
- Cherkez S, Lerman O, Tennenbaum M, et

- al. Isolation and purification of trans-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride. *Ger Offen DE* 4, 330, 240. 1994—03—10
- Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, et al. Tramadol, pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*, 1992, 47(4):291
- Driessen B, Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain *in vitro*. *Br J Pharmacol*, 1992, 105(1):147
- Driessen B, Reimann W, Giertz H. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine *in vitro*. *Br J Pharmacol*, 1993, 108(3):800
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 260(1):275
- Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacologic comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend*, 1991, 27(1)7
- Kayser V, Besson JM, Guilbaud G. Effects of the analgesic agent tramadol in normal and arthritic rats, comparison with the effects of different opioids, including tolerance and cross-tolerance to morphine. *Eur J Pharmacol*, 1991, 195(1): 37
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 267(1)331
- Maryanoff CA, Villani FJ, Raffa RB. A tramadol N-oxide material, enantiomers and compositions thereof, and their use. *Eur Pat Appl EP* 532, 348. 1993—03—17
- Porreca F. Composition and method for

- selective enhancement of opiate activity and reduction of opiate tolerance and dependence. Eur Pat Appl EP 415, 693. 1991—03—06
- 13 金志魁. 曲马多在产科镇痛方面的应用及其对胎儿安全性的研究, 实用妇科与产科杂志, 1992, (6), 299
- 14 罗宗源, 胡晓华. 剖宫产术辅用曲马多20例 临床观察. 云南医药, 1993, 14(1), 39
- 15 薛新波, 覃修福. 曲马多用于手术后止痛的 临床观察. 医药导报, 1993, 12(3), 131
- 16 余守章. 曲马多硬膜外术后镇痛期间病人脉搏血氧饱和度的变化. 临床麻醉学杂志, 1993, (1),
- 17 Gail R, Coenen HH, Hamacher K, et al. Carbon-11-labeling of the analgesic tramadol and its major metabolites by selective O-and N-methylation. *Appl Radiat Isot*, 1992, 43(9):1129
- 18 Elsing B, Blaschke G. Achiral and chiral high-performance liquid chromatographic determination of tramadol and its major metabolites in urine after oral administration of racemic tramadol. *J Chromatog Biomed Appl*, 1993, 612(2):223
- 19 徐友宣, 徐妍青, 张长久, 等. 人尿中曲马多及其代谢物的分析. 药 学 学 报, 1993, 28(5), 379

收稿日期: 1995—02—20

Advances of the Research of Tramadol

Li Chang-hua, Luo Zhi et al.

(Pharmacy College, Tongji Medical University, Wnhan 430030)

Abstract: Tramadol, as a centrally acting analgesic of intermediate potency, exerts its analgesic effect by the synergy of a weak non-opioid factor and a weak opioid factor. Due to this complex action mode, tramadol has different features and properties to other opioids. It has been proven by many clinical data that tramadol is an ideal analgesic to treat moderate and severe pain caused by different reasons. Its chemistry, pharmacology, clinical studies and metabolites are reviewed.

Key words: tramadol, analgesic, Opioids

(on page 8)