

曲马朵的不良反应与药物依赖性

刘志民^① 张开镐^①

关键词 曲马朵 药物不良反应 药物依赖性

在目前临床使用的各种镇痛药中，镇痛作用强，药物不良反应轻，特别是药物依赖性低的理想镇痛药尚不多见。非中枢作用止痛药，如非甾体抗炎药(NSAIDs)止痛作用弱、应用适应证有限，且胃肠反应严重；绝大多数中枢作用镇痛药，如阿片类具有呼吸抑制和药物依赖性等严重药物不良反应。一般而言，阿片类的这种不良反应与药物镇痛作用呈平行关系。因此，研究开发镇痛作用强、药物依赖潜力低的镇痛药是世界医药学领域的一个重要课题。这无论对于处理临床一般急、慢性疼痛，还是推行世界卫生组织三级止痛阶梯治疗计划都具有重要作用。在全球性药物滥用问题愈演愈烈的今天，亦具有特殊的意义。

盐酸曲马朵(tramadol)是70年代末由原西德格兰泰(Grunenthal)公司开发的中枢作用镇痛药。20年的研究、应用和监测表明，此药具有镇痛作用较强、药物依赖性较低、滥用潜力较小的特点。这些特点使曲马朵作为一个近年来临床应用比较广泛的非麻醉性管制药而倍受关注。

在我国自90年代初将曲马朵作为非管制镇痛药用于临床和市售，但近年来随着毒品活动的蔓延，一些地区吸毒者中发现滥用曲马朵，并渐趋严重。本文结合曲马朵的滥用问题，就其不良反应，特别是药物依赖性情况报告如下。

1 曲马朵一般不良反应

曲马朵药物不良反应(ADRs)发生率因

观察方法和用药途径的不同而有一定差异。Cossmann根据1977～1993年临床研究和上市后监测的21 000多例曲马朵使用者进行分析，曲马朵最常见的不良反应是恶心、头晕、嗜睡、乏力、出汗、呕吐和口干。这些ADR的发生率为1%～6%^[1]。另一观察表明，曲马朵非胃肠给药的术后病人恶心、呕吐发生率分别达17.8%和7.0%。多次口服曲马朵的主要ADR是腹泻、皮肤搔痒和除恶心、呕吐外的其它胃肠功能障碍。曲马朵的恶心、呕吐等常见不良反应在一定程度上可通过缓慢注射给药和服用止吐剂甲氧氯普胺(metoclopramide)加以预防，而多次服用曲马朵，机体可对恶心、呕吐等不良反应产生耐受^[2]。

曲马朵的严重ADR是中枢和外周神经功能障碍和心血管不良反应，如体位性低血压和心律失常。据德国药物不良反应自发报告系统(SRS)报告，曲马朵心血管ADR发生率占0.7%^[1]。除一般不良反应外，近年来在我国发现的曲马朵严重不良反应多是心律失常^[4,5]。

大剂量应用曲马朵可导致惊厥，而正常剂量应用有时可诱发癫痫发作。因此，在临床应用时应避免与单胺氧化酶抑制剂和三环抗抑郁药、精神安定剂(neuroleptics)和可以降低癫痫阈值的药合用，这些药物具有增加癫痫发作的危险，动物实验表明可增加死亡率^[6,7]。

曲马朵其它ADR包括变态和过敏反应、恶病质、肝功能障碍和尿潴留，但发生率小于0.1%。世界卫生组织1997年通报了54例因使用曲马朵造成过敏和变态反应的病例

① 北京医科大学中国药物依赖性研究所(100083)。

报告^[8]，提示过敏反应可能是曲马朵的一个不可忽视的ADR。

呼吸抑制作用较低是曲马朵区别于传统阿片镇痛药的另一特点，但不排除大剂量产生呼吸抑制的可能性^[9]。

2 曲马朵的耐受性和依赖性潜力

2.1 耐受性

动物实验表明曲马朵对抗伤害刺激(镇痛)产生的耐受性很小，低于吗啡、纳布啡和丁丙诺啡，同吗啡之间的交叉耐受性亦很小^[10]。德国的上市后监测表明，长时间使用曲马朵后产生耐受性的病例并不常见^[7]。美国的一项观察表明，在连续使用曲马朵1~3个月时，无明显镇痛作用减弱或剂量增加的趋势，在达到相同镇痛作用条件下，癌痛病人由平均每日用片剂曲马朵4.5片(50 mg/片)增至5.2片，显示在3个月内使用曲马朵对镇痛产生的耐受性不大^[3]。但大于6个月的连续使用条件下可产生轻度耐受^[10]。

2.2 身体依赖性

实验表明，小鼠、大鼠和猴可对曲马朵产生身体依赖性。在连续给猴皮下注射曲马朵8周，逐渐增加剂量最高日剂量达100 mg/kg条件时，用纳洛酮催促可出现轻度至中度的戒断反应，但曲马朵产生的身体依赖性显著低于可待因、镇痛新和吗啡；临床前研究表明对于吗啡依赖的大鼠，曲马朵不能替代吗啡的作用，抑制吗啡的戒断反应，提示曲马朵不能用于阿片依赖的急性脱毒治疗^[9,11]。

临床研究表明，连续3个月使用曲马朵(口服，日剂量400 mg以下)的严重疼痛者，未发现产生显著的身体依赖症状^[12]；超过3个月使用，部分人可能出现轻度身体依赖。如一项研究发现，358例癌痛患者使用3周~6个月曲马朵治疗后，(口服或肌注，日剂量100~250 mg)，采用纳洛酮催促，其中46%~94%的病人未出现任何戒断症状，轻度戒断症状发生率3.7%~4.5%^[10]。据我们

采用“OWS阿片戒断症状量表”对220例曲马朵滥用者的调查，在停止使用曲马朵后，OWS 32项症状/体征的平均值介于0.11和1.07之间，即绝大多数属“轻微”或“偶尔出现的症状/体征”(待发表报告)，提示曲马朵具有较低的身体依赖性潜力。

2.3 精神依赖性和滥用潜力

猴自身给药实验表明，在静脉给药剂量为1.0 mg/kg时，曲马朵显示出具有强化效应，但这种作用明显小于镇痛新和可待因^[13]。一项德国的流行病学调查显示，曲马朵滥用潜力比较低^[14]。根据德国药物滥用警告系统的调查，在几种未列入麻醉药品管制的阿片类药物中，曲马朵的滥用轻于二氢可待因、可待因和痛立定，但较右丙氧芬严重^[10]。一项对6例进行美沙酮维持治疗的阿片依赖者的测试表明，曲马朵在100 mg和300 mg剂量条件下不产生吗啡样作用^[14]。在评价曲马朵滥用潜力的一项双盲研究中，对12例阿片滥用者采用不同剂量肌肉注射曲马朵、吗啡和安慰剂进行ARCI的MBG(药物欣快效应)测试，75 mg和150 mg剂量曲马朵与安慰剂的主观效应无显著性差异；300 mg曲马朵可产生类阿片样效应，但MBG分值无显著升高^[15]。上述结果提示曲马朵具有较低的精神依赖性和一定的滥用潜力，精神依赖性的产生同用药剂量有相关性。

2.4 曲马朵在我国的滥用及其滥用因素分析

曲马朵在我国滥用主要是1993年以后出现的，近年来有愈演愈烈之势。郑州市戒毒所1994年4月至1996年10月收治的阿片依赖者中有3.5%的人用过曲马朵(106/3 032)；哈尔滨市药物依赖治疗中心1997年收治的阿片依赖者中有22.4%(87/388)的人用过曲马朵；浙江省乐清市戒毒所1997年收治的阿片依赖者中有29.9%(70/234)的人用过曲马朵；而南京市戒毒所收治的吸毒者几乎全部都不同程度使用过曲马朵。据了

解, 我国吸毒者滥用曲马朵的目的主要有三: 一是尝试使用曲马朵替代海洛因等阿片类毒品自行“戒毒”; 二是为了缓解阿片依赖脱毒治疗后骨、关节疼痛等稽延性症状; 三是为了吸毒的需要, 欲用曲马朵体验药物的“欣快”效应。对这三种滥用曲马朵的情况应进行具体分析。从理论上讲, 曲马朵不能替代海洛因等阿片类毒品进行戒毒治疗, 这是由于阿片戒断时出现的鸡皮疙瘩、流泪、腹泻、肌肉震颤、出汗、血压升高和心跳加速等症状是停用阿片时, 中枢蓝斑核放电增加, 出现肾上腺素能神经功能亢进和中枢去甲肾上腺素(NE)释放增加的结果, 而此时用曲马朵不仅无助于缓释戒断症状, 反而会由于增加中枢NE水平而使戒断症状恶化。有人形容用曲马朵戒毒如同“火上浇油”^[1]。动物实验也从另一方面证实了阿片依赖的动物使用曲马朵不能替代吗啡的作用缓解阿片戒断反应。但是, 由于曲马朵具有弱阿片激动作用, 因此不能排除吸毒者大剂量使用曲马朵而产生较强阿片激动作用的因素。在调查中我们了解到, 尽管绝大多数吸毒者在滥用曲马朵后, 既体验不到阿片(海洛因)样主观感受, 亦不对“戒毒”产生作用, 从而中止了曲马朵滥用, 但是仍有一部分人长期滥用曲马朵。其中一些人是在无其他毒品时用曲马朵“临时顶替一下”或缓解骨、关节疼痛; 而一些吸毒者称在滥用曲马朵后有明显的类似海洛因样欣快感。哈尔滨的吸毒者流行将曲马朵和安定同时注射滥用, 据称可起到度冷丁样作用。这些情况表明, 吸毒者非常规使用曲马朵和其它精神活性物质多药滥用造成的药物依赖性和药物滥用潜力不可忽视。

综上所述, 曲马朵上市后 20 年的临床应用和监测结果证明了其是一个比较安全、有效的镇痛药。但是, 由于曲马朵具有一定的药物依赖性和滥用潜力, 特别是目前一些地区的吸毒者中盲目滥用曲马朵, 并有可能造成流行性滥用的趋势, 因此, 根据国情,

建议加强对曲马朵的管制。

参 考 文 献

- Cossmann M, Kohnen C, Langford R, et al. Tolerance and safety of tramadol use. *Drugs*, 1997, 53(Suppl 2):50~62(abst.)
- Lehmann KA. Tramadol in acute pain. *Drugs*, 1997, 53(Suppl 2):25~33
- Budd K. Chronic pain-challenge and response. *Drugs*, 1994, 47(Suppl 1):33~38
- 彭厚贵. 口服曲马朵致严重心动过缓 1 例. 新药与临床, 1992, 11:336
- 谢孝泉, 何莉. 曲马朵致阵发性房颤 1 例. 新药与临床, 1993, 12:210
- Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCL. *Am J Med*, 1996, 101(Suppl 1A):47s~53s
- Dayer P, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs*, 1997, 53(Suppl 2):18~24
- Tramadol associated with anaphylactic reactions. *WHO Drug Information*, 1997, 11(2):74
- Murano T, Yamamoto H, Endo N, Kudo Y, et al. Studies of dependence on tramadol in rats. *Drug Res*, 1978, 28(1a):152~57(abst.)
- Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic in acute and chronic pain. *Drugs*, 1993, 46(2):313~40
- Tramadol must not be used for narcotic withdrawal. *WIS-AI/MAAL/CONCWITH, DOC*.
- Richter W, Barth H, Flone L. Clinical investigation on the development of dependence during oral therapy with tramadol. *Arzneimittelforschung*, 1985, 35(11):1742~44(abst.)
- Yanagita T. Drugs dependence potential of tramadol tested in monkeys. *Drug Res*, 1978, 28(1a):158~63(abst.)
- Cami J, Lamas X, Farre M. Acute effects of tramadol in methdone-maintained volunteers. *Drugs*, 1994, 47(Suppl 1):39~43
- Preston KL, Jasinski DR. Effects of tramadol in human: assessment of its abuse potential. *NIDA Monograph*, 1988, 93:382

(1999-01-15 收稿)