

曲马朵的药理学特点及其临床应用

刘志民 张开镐(北京 100083 北京医科大学中国药物依赖性研究所)

摘要 目的:介绍中枢作用镇痛药曲马朵的药理学特点和临床应用。方法:从曲马朵阿片样作用和非阿片样作用的药理学机制、药动学特点和临床应用的实际,探讨曲马朵的镇痛作用。结果:曲马朵具有弱阿片样激动和通过去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)单胺类神经递质对疼痛缓解起协同调控作用,具有镇痛作用较强,持续时间较长和依赖性潜力较低的特点,不能替代海洛因等阿片类毒品起戒毒作用。结论:曲马朵可用于缓解临床各种中度疼痛,但应加强管理,防止滥用。

关键词 曲马朵;药理学;临床应用

盐酸曲马朵(tramadol hydrochloride)又名曲马多,化学名为(±)-2-(二甲氨基)-1-(间-甲氧苯基)-环己醇盐酸盐,代号D-16949,是70年代末由原联邦德国研究开发的中枢作用镇痛药,在临床上可用于缓解各种急、慢性中度至次重度疼痛。曲马朵上市后20年的研究和应用表明,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临床应用比较广泛的非麻醉性管制药而于近年来受到关注。我国于90年代初引进曲马朵,但是近年来一些戒毒机构和药厂擅自扩大应用适应证,将曲马朵用于海洛因成瘾的戒毒治疗,并在社会上造成滥用。本文旨在探讨曲马朵的药理学特点、应用及其注意事项。

1 药理学特点

曲马朵是一个合成的环己醇(cyclohexanol)衍生物,属中枢作用镇痛药。在临床用于各种原因引起的中度至次重度疼痛的止痛治疗。实验研究结果表明,曲马朵具有较强的镇痛作用。根据镇痛 ED_{50} 计算,鞘内注射曲马朵与其它几种止痛药比较的相对镇痛作用强度为:丁丙诺啡($0.17 \mu\text{g}$) > 曲马朵($6.0 \mu\text{g}$) > 奈福泮(nefopam) ($8.6 \mu\text{g}$) > 可待因($15 \mu\text{g}$) > 痛立定($28 \mu\text{g}$)^[1];曲马朵(iv)同其它几种镇痛药的等效镇痛剂量比为:吗啡($1.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) < 可待因($8.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) < 曲马朵($9.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[2];Raffa等研究结果表明,曲马朵的镇痛作用与镇痛强度有关,如在48℃热板实验的 ED_{50} 为 $21.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,而55℃热板实验的 ED_{50} 升至 $33.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[3]。

目前对曲马朵的镇痛作用机制并不完全了解。根据研究,曲马朵至少有以下两方面的镇痛作用。

中国药杂志 1998 年 11 月第 33 卷第 11 期

1.1 阿片样作用机制

曲马朵单体原药和其在生物体内的代谢物 M_1 (1-O-去甲基曲马朵)同阿片受体产生弱亲和力的结合。曲马朵同 μ 阿片受体的亲和力为吗啡的 $1/6000$,右丙氧芬的 $1/60$,可待因的 $1/10$ 。曲马朵与 δ 受体和 κ 受体的亲和力较 μ 受体弱;而 M_1 同 μ 受体的亲和力要强于曲马朵原药^[4]。但临床前研究表明,对吗啡依赖的大鼠,曲马朵不能替代吗啡的作用,抑制吗啡的戒断反应^[5]。

1.2 非阿片作用机制

曲马朵对中枢神经元去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)的重摄取起轻度抑制作用。研究表明,NE和5-HT等单胺类神经递质参与脊髓水平下行伤害性刺激的调控,NE通过 α_2 肾上腺素能受体,5-HT通过5-HT₂受体的作用分别阻抗伤害性冲动的传导从而降低疼痛的敏感性^[6~7]。曲马朵的这一药理学作用同其空间结构有直接关系。曲马朵是一个对映消旋混合物,两种对映体对不同的受体具有不同的亲和力:(+/-)-曲马朵可选择性的激动 μ 受体,并抑制5-HT的重摄取;而(-)-曲马朵主要抑制NE的重摄取,这两种对映体对镇痛作用具有互补和协同作用^[8]。因此,曲马朵的镇痛作用,是通过弱阿片样激动和NE、5-HT等单胺类神经递质对疼痛的调制共同作用,形成一种阿片机制和非阿片机制结合的协同作用方式^[6,8~9]。曲马朵的这种机制为寻求安全、强效的镇痛药物提供了新的途径,并提示该药不能替代海洛因等阿片类毒品,用于海洛因依赖的戒毒治疗。

2 药动学特点

动物实验研究表明,曲马朵的峰作用时间在给药

Chin Pharm J, 1998 November, Vol. 33 No. 11 · 689 ·

后 15min ~ 30 min 时出现,持续 60 min 以上^[3]。健康受试者口服曲马朵胶囊或片剂后 15min ~ 45 min 入血,血药浓度达峰值时间($t_{\max}$)平均为 2h。口服单次剂量后绝对生物利用度为 68% ~ 75%,多次服用后可达 90% ~ 100%,显著高于其它镇痛药(吗啡生物利用度为 15% ~ 64%,哌替啶为 18% ~ 56%,喷他佐辛为 18.4%)。曲马朵可口服、直肠和非胃肠(im,iv)给药,胃肠给药和非胃肠给药生物利用度相差不大。曲马朵主要在肝脏代谢,除曲马朵原药外,只有代谢物 M₁ 具有药理活性。曲马朵镇痛作用时间可维持 3h ~ 6 h,有效作用时间为服药后 1 h ~ 4 h。曲马朵的清除半衰期为 6.3 h,代谢物 M₁ 清除半衰期稍长,约为 7.2 h。口服曲马朵大约 90% 通过肾脏排泄,在肝、肾功能不全时曲马朵清除半衰期可延长;在同时服用卡马西平等肝微粒体酶诱导剂时,曲马朵可因代谢转化加速使清除半衰期缩短^[3~4]。

3 临床应用

3.1 急性疼痛的治疗

曲马朵可用于普外、产科、儿科、口腔外科术后等多种急性疼痛的治疗。多中心临床研究显示,曲马朵口服、直肠和非胃肠给药产生的镇痛作用依患者不同的致痛原因,其疼痛缓解率为 73% ~ 94%。患者自控镇痛研究(patient-controlled analgesia, PCA)显示,iv 曲马朵对术后急性腹部疼痛的镇痛作用优于布比卡因(bupivacaine),与哌替啶作用相近,是纳布啡作用的 1/5,芬太尼作用的 1/1 000,吗啡作用的 1/10,但硬膜外给药则是吗啡作用的 1/30^[10]。

对于中度疼痛的术后患者,曲马朵 iv 50 mg ~ 150 mg 的镇痛效果同 5 mg ~ 15 mg 吗啡相同;im 50 mg 同 30 mg 喷他佐辛,20 mg 奈福泮和 1 500 mg dipyron 相似,但小于 10mg 尼可吗啡(nicomorphine)和 0.3 mg 丁丙诺啡的作用。一项多中心双盲研究表明,523 例急性术后疼痛的患者使用曲马朵(日最大剂量 250 mg)的效果类似吗啡(日最大剂量 20 mg),二者比较无显著性差异(使用曲马朵的疼痛缓解率为 72.6%,吗啡的缓解率为 81.2%)^[11]。

有研究表明,50 mg 和 100 mg 两种剂量的曲马朵对于中度疼痛缓解无显著性差异,而重度疼痛患者则 100 mg 曲马朵的作用显著强于 50 mg 曲马朵的作用^[12],提示治疗时应根据具体临床情况注意调整曲马朵的用药剂量。

3.2 慢性疼痛

曲马朵对癌症和非癌症慢性疼痛都有效,可作为世界卫生组织三级止痛治疗阶梯的第二阶梯用药。美

国、欧洲的临床研究和上市后监测表明,由于曲马朵具有可口服、镇痛作用时间比较长,镇痛强度下降缓慢的特点,因此是一个较理想的缓解慢性疼痛的药物^[4]。有人认为由于曲马朵无严重心血管不良反应,因此尤其适用于老年慢性疼痛(如骨、关节炎)患者应用^[13]。有研究表明,对于中度慢性疼痛,曲马朵镇痛作用与缓释吗啡相同,但重度疼痛效果较差^[10]。

3.3 禁忌

曲马朵不能替代海洛因等阿片类毒品进行戒毒。这是由于阿片依赖者在停用阿片出现的戒断症状是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增加的结果^[14]。因此,应用曲马朵无助于缓解戒断症状,反而会由于增加中枢去甲肾上腺素而使症状恶化。

参考文献

- 1 Bernatzky G, Jurna I. Intrathecal injection of codeine, buprenorphine, tilidine, tramadol and nefopam depresses the tail-flick response in rats. *Eur J Pharmacol*, 1986, 120(1) 75.
- 2 Hennies HH, Friderichs E, Schneider J. Receptor binding analgesic and antitussive potency on tramadol and other selected opioids. *Drug Res*, 1988, 38(4) 877.
- 3 Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 260(1) 275.
- 4 Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCL. *Am J Med*, 1996, 101(Suppl 1A) 47s.
- 5 Murano T, Yamamoto H, Endo N, et al. Studies of dependence on tramadol in rats. *Drug Res*, 1978, 28(1a) 15.
- 6 Raffa RB. A novel approach to the pharmacology of analgesics. *Am J Med*, 1996, 101(Suppl 1A) 40s.
- 7 Markenson JA. Mechanisms of chronic pain. *Am J Med*, 1996, 101(Suppl 1A) 6s.
- 8 Dayer P, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs*, 1997, 53(Suppl 2) 18.
- 9 Lehmann KA. Tramadol in acute pain. *Drugs*, 1997, 53(Suppl 2) 25.
- 10 Budd K. Chronic pain-challenge and response. *Drugs*, 1994, 47(Suppl 1) 33.
- 11 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.
- 12 Radbtuch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf*, 1996, 15(1) 8.
- 13 Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs*, 1996, 52(Suppl 3) 39.
- 14 Gold MS. Opiate addiction and the locus coeruleus. *Recent Advances in Addictive Disorders*, 1993, 16(1) 61.

(收稿:1998-01-24)