

TRAMADOL OPĚT VE STŘEDU ZÁJMU

STANISLAV RÁDL

Zentiva, U kabelovny 130, 102 37 Praha 10
stanislav.radl@zentiva.cz

Došlo 26.2.16, přijato 12.5.16.

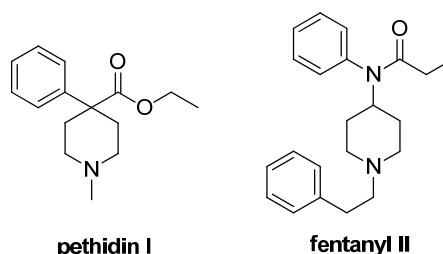
Klíčová slova: tramadol, analgetikum, přírodní produkt,
Nauclea latifolia, antropogenní kontaminant

Obsah

1. Úvod
2. Terapeutické využití tramadolu
3. Tramadol jako přírodní látka
4. Přírodní status tramadolu ohrožen
5. Závěr

1. Úvod

Zavedení morfinu a dalších opioidních analgetik umožnilo terapeuticky zvládat střední a silné bolesti v řadě indikací. Jejich hlavními nedostatky jsou vznik tolerance vůči jejich účinkům, možnost vzniku závislosti na těchto látkách, útlum dýchání, zácpa a další již méně závažné vedlejší účinky. Ve snaze o odstranění nežádoucích účinků těchto látek bylo připraveno velké množství polosyntetických a syntetických analog majících v řadě případů výhodnější vlastnosti. Nejznámějšími plně syntetickými opiátovými analgetiky jsou pethidin **I** a fentanyl **II**, působící hlavně přes opioidní μ -receptory, a mající všechny hlavní nevýhody opiátů^{1,2}.



2. Terapeutické využití tramadolu

Výsledkem dlouhodobé snahy o nalezení centrálně působícího analgetika, které by však nevyvolávalo nežádoucí závislost, je tramadol **III** (lékové formy Tralgit, Tramal, Ultram) uvedený do terapie v roce 1977 firmou Grünenthal. Jednoduchá syntéza (Schéma 1) umožňuje tramadol vyrábět s velmi nízkými náklady.

Působení tramadolu je poměrně komplikované a zdánlivě je jen v malé míře zprostředkované opioidními μ -receptory, které jsou zodpovědné za vznik závislosti. Udává se, že vazba tramadolu na μ -receptory je 6000× nižší než je tomu u morfinu³. Mezi další pozorované biointerakce tramadolu patří inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, ale také interakce s některými subtypy serotoninových receptorů (hlavně 5-HT_{2C}), acetylcholinových muskarinových (hlavně M₁ a M₃) a nikotinových receptorů. Tramadol je používán jako *cis*-racemát, tj. racemická směs dvou enantiomerů (*R,R* a *S,S*), přičemž oba přispívají k analgetické aktivitě poněkud rozdílným a dosud ne zcela vyjasněným mechanismem. A právě synergickému působení obou enantiomerů je připisován poměrně příznivý terapeutický profil tramadolu⁴. Situaci dále komplikuje fakt, že jedním z hlavních metabolitů je *O*-desmethyltramadol, který je silněji vázán na opioidní receptory než samotný tramadol⁵.

Hned po zavedení byl tramadol široce propagován jako léčivo, které účinně tlumí středně silné a silné bolesti

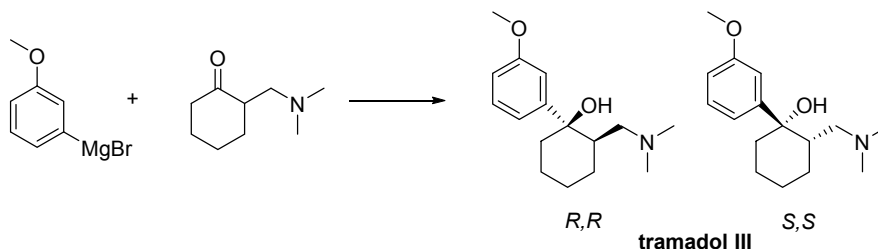


Schéma 1. Syntéza tramadolu

bez nebezpečí vzniku psychické a fyzické závislosti. V tomto ohledu se stal poprvé středem pozornosti jako revoluční analgetikum nové generace. Dnes jsou s tramadolem dlouhodobé zkušenosti a spíše se doporučuje k tlumení středně silných bolestí a riziko vzniku psychické a fyzické závislosti bývá hodnoceno jako relativně nízké. Vzhledem k uvedeným vlastnostem je v některých zemích možno získat tramadol na standardní lékařský předpis. U nás je poměrně známý také proto, že firma Léčiva vyráběla lék Tramal s touto účinnou látkou v licenci. V současné době je dostupný i generický tramadol od řady firem pod více než 50 názvy. Oprávněně lze konstatovat, že ačkoli tramadol nesplnil veškerá očekávání do něj vkládaná, stalo se toto léčivo významným analgetikem majícím své místo v terapii.

3. Tramadol jako přírodní látka

Zcela nedávno se tramadol stal opět středem pozornosti odborné veřejnosti, ale také tématem diskusí na velmi různorodých internetových fórech. Stalo se tak poté, co švýcarsko-francouzsko-kamerunská skupina autorů pod vedením prof. de Waarda z Grenoble Institut des Neurosciences zveřejnila článek v renomovaném časopise *Angewandte Chemie*⁶ popisující objevení tramadolu jako obsahové látky v kořenech a kůře *Nauclea latifolia*, stálezelené rostliny rostoucí ve formě keře nebo stromu ve střední a východní Africe známé také pod anglickým názvem African peach (africká broskev). Různé části této rostliny jsou hojně využívány v místním lidovém léčitelství, mimo jiné k léčbě malárie, bakteriálních infekcí, epilepsie a také pro své bolest tišící vlastnosti. Studium obsahových látek různých rostlin, zvláště pak rostlin využívaných v lidovém léčitelství, je zdrojem informací pro objevování nových léčiv od počátku historie medicínální chemie. V případě

objevení látek se zajímavou biologickou aktivitou jsou takové látky většinou buď předlohou pro výzkum látek syntetických, nebo mohou být zdrojem pro vývoj a později i výrobu semisyntetických léčiv. V tomto zaměření byly také obsahové látky z různých částí *N. latifolia* poměrně značně studovány. V roce 2005 publikovali Amos a spol. článek popisující neurofarmakologické účinky extraktu z kůry kořene této rostliny⁷. Jelikož podobné účinky různých alkaloidů jsou poměrně časté, nevzbudil tento článek zvláštní pozornost, podobně jako studie prokazující analgetickou aktivitu tohoto extraktu předpokládající interakci s opioidními receptory⁸. To se ale nedá říci o již zmíněném článku stejné skupiny autorů v *Angewandte Chemie*. Není to příliš časté, ale občas se stává, že je v přírodním materiálu identifikována v malých množstvích látka používaná jako aktivní substance v léčivém přípravku. V tomto případě ale bylo množství tramadolu izolovaného z extraktu skutečně překvapivě velké a odpovídalo obsahu kolem 0,5 % v suchém materiálu. Takto překvapivému nálezu se náležitě věnovala media zaměřená na problematiku chemie přírodních látek, ale i na obecnou chemickou problematiku^{9–13}.

Poté, co byla obsahová látka identifikována jako tramadol, vyvstala řada otázek, jako hlavní samozřejmě ta, zda se tramadol nedostal do rostliny nebo následně do extraktu z vnějšího zdroje. Tato možnost byla autory zmíněné publikace vyloučena několika způsoby, mimo jiné i na základě analýzy NMR a hmotnostních spekter vzorků syntetického tramadolu a látky získané extrakcí z přírodního zdroje ze dvou různých sběrů různými lidmi s odstupem jednoho roku. Zvláště významný rozdíl mezi syntetickými a přírodními vzorky byl zaznamenán u poměru isotopů ¹⁵N/¹⁴N.

Dalším zajímavým aspektem je fakt, že přírodní tramadol je stejně jako komerčně používané syntetické léčivo ve formě *cis*-racemátu, což bylo prokázáno mimo jiné

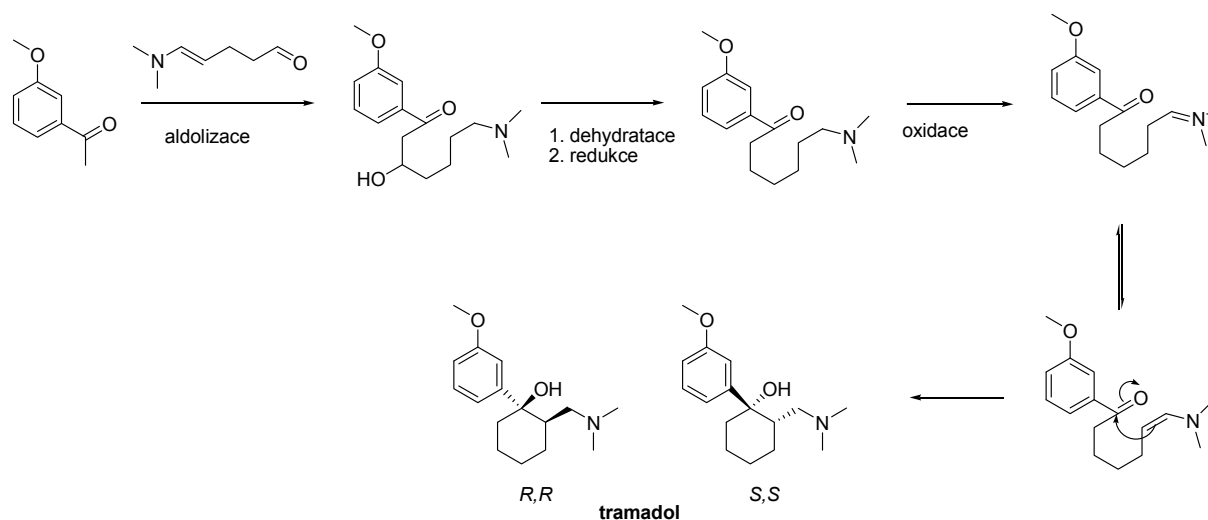


Schéma 2. Navržený mechanismus biosyntézy racemického tramadolu

i metodou chirální HPLC. To je v případě přírodní látky poměrně překvapivé. A protože autoři experimentálně vyloučili možnost racemizace jednoho z enantiomerů za podmínek izolace, došli k závěru, že tento racemát je produktem biosyntézy. V dodatečných informacích k článku pak zveřejnili návrh možné biosyntetické tvorby tramadolu vedoucí k *cis*-racemátu vycházející z 3-methoxyacetofenonu a přirozené aminokyseliny L-lysinu. 3-Methoxyacetofenon je sice vzácným, ale prokázaným sekundárním metabolitem. 1,5-Diaminopentan (kadaverin) vzniklý dekarboxylací lysinu je pak známým prekurzorem řady alkaloidů. Poněkud pozměněnou verzi uvedenou ve Schématu 2 pak titíž autoři publikovali¹⁴ jako příklad využití retrobiosyntetického přístupu k predikci biosyntetických cest na základě isotopové analýzy specifických poloh pomocí ¹³C NMR. Autoři předpokládali dimethylaci 1,5-diaminopentanu a současně i oxidativní přeměnu na 5-(dimethylamino)pent-4-enal. Následný předpokládaný sled reakcí obou hypotetických intermediátů je zobrazen ve Schématu 2. Podle tohoto mechanismu by opravdu v cyklizačním kroku vznikl příslušný *cis*-racemát, který by redukcí poskytl racemický tramadol. V následné publikaci pak bylo prokázáno, že klíčový cyklizační stupeň je proveditelný i za mírných podmínek napodobujících *in vivo* prostředí¹⁵.

4. Přírodní status tramadolu ohrožen

Tramadol a jeho několik metabolitů (*O*-desmethyltramadol, *N*-desmethyltramadol, 4-hydroxycyklohexyltramadol) se několika skupinám podařilo skutečně postupně izolovat z kořenů uvedené rostliny a prokázat jejich strukturu. Ukázalo se ale, že materiál byl získán ze stejného zdroje v Kamerunu. Pochybnosti o přírodním původu takto izolovaného tramadolu vzrostly poté, co byla zjištěna přítomnost tramadolu také u pěti dalších rostlin a také v půdě a ve vodních zdrojích v oblasti Kamerunu, odkud pocházely také původní vzorky *N. latifolia*¹⁶. Navíc koncentrace tramadolu v pozitivních vzorcích byla kromě jediného vzorku poskytnutého autory původního sdělení o čtyři řády nižší, než bylo původně publikováno. Autoři zpochybnující publikace také zjistili, že tramadol se v některých oblastech Kamerunu používá „off label“ k léčbě skotu. Naskytla se tedy logická otázka, zda se tramadol nedostal do rostlin z půdy. Autoři také získali vzorky *N. latifolia* získané v jižní části Kamerunu, ve kterých nezjistili ani stopová množství tramadolu a dospěli k závěru, že tramadol je antropogenním kontaminantem v některých oblastech Kamerunu. Tento názor se již objevil i v nedávno publikované knize o přírodních látkách¹⁷.

5. Závěr

I když syntéza tramadolu není složitá (Schéma 1) a generický tramadol je cenově přijatelný ve většině zemí světa, jeho získávání extrakcí kořene *N. latifolia* by mohlo mít v afrických podmínkách svoje opodstatnění. Zatímco

zveřejnění přírodního výskytu tramadolu vyvolalo řadu až senzačních publikací, článek popírající jeho přírodní status byl sice hojně citován^{18–20}, nevyvolal ale obdobně senzačnětivé reakce. Autoři původního sdělení publikací z roku 2015 nadále podporují přírodní charakter tramadolu, větší na reakci je ale spíše odmítavá. Jen ojediněle se na Internetu objevují spiklenecké teorie, že popření přírodního výskytu uvedeného léčiva je výsledkem lobby farmaceutických firem, které nechtějí přijít o své vysoké zisky. Vzhledem k tomu, že si i zemědělci v Kamerunu mohou dovolit toto léčivo používat k léčbě skotu, nezní tento argument moc přesvědčivě.

Závěrem by bylo zřejmě dobré tento zajímavý příběh jednoho léčiva uzavřít jednoznačným konstatováním. Bylo prokázáno, že v některých částech Kamerunu je tramadol kontaminantem životního prostředí. Bohužel, podle expertů zatím nelze s definitivní platností rozhodnout tento spor a zavrhnout i možnost biosyntetického původu tramadolu. Stále otevřená je ale otázka, proč se vysoký obsah tramadolu našel pouze ve vzorcích poskytnutých skupinou prof. de Waarda, přičemž obsah téměř 0,5 % se zdá být vysoký pro obě diskutované možnosti (sekundární metabolit, antropogenní kontaminant). Nesporné je, že se autorům podařilo sdělení publikovat ve velice prestižním časopise (IF pro rok 2014 byl 11,26) a že článek měl patřičnou citovanost. A zvláště pro kamerunské spoluautory je to zřejmě opravdu vyjimečný výsledek. Skoro se nabízí komentovat to slovy klasika: „Kdo z vás to má?“.

LITERATURA

1. Rádl S.: Chem. Listy 98, 1073 (2004).
2. Hampel F., Rádl S., Paleček J., v knize: *Farmakochemie*, 3. vydání, str. 146, Vydavatelství VŠCHT, Praha 2015.
3. Raffa R. B.: J. Clin. Pharm. Ther. 26, 257 (2001).
4. Grond S., Sablotzki A.: Clin. Pharmacokinet. 43, 879 (2004).
5. Ardakani Y. H., Rouini M.-R.: Biopharm. Drug Disp. 28, 526 (2007).
6. Boumendjel A., Taiwe G. S., Bum E. N., Chabro T.I., Beney C., Sinniger V., Haudecoeur R., Marcourt L., Challal S., Ferreira Queiroz E., Souard F., Le Borgne M., Lomberger T., Depaulis A., Lavaud C., Robins R., Wolfender J.-L., Bonaz B., De Waard M.: Angew. Chem., Int. Ed. 52, 11780 (2013).
7. Amos S., Abbah J., Chindo B., Edmond I., Binda L., Adzu B., Buhari S., Odutola A. A., Wambebe C., Gamaniel K.: J. Ethnopharmacol. 97, 53 (2005).
8. Taiwe G. S., Bum E. N., Talla E., Dimo T., Weiss N., Sidiki N., Dawe A., Moto F. C., Dzeufiet P. D.: Pharm. Biol. 49, 15 (2011).
9. <http://www.rsc.org/chemistryworld/2013/09/african-plant-natural-source-tramadol>, staženo 20.2.2016.
10. <http://www.naturalnews.com>, staženo 20.2.2016.
11. http://www.chemistryviews.org/details/ezone/6590441/Tramadol_Synthetic_or_Natural.html, staženo 20.2.2016.

12. http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2013/10/01/tramadol_turns_out_to_be_a_natural_product, staženo 20.2.2016.
13. <https://www.sciencedaily.com/releases/2013/09/130926102834.htm>, staženo 20.2.2016.
14. Romek K. M., Nun P., Remaud G. S., Silvestre V., Taiwe G. S., Lecerf-Schmidt F., Boumendjel A., De Waard M., Robins R. J.: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 112, 8296 (2015).
15. Lecerf-Schmidt F., Haudecoeur R., Peres B., Ferreira Queiroz M. M., Marcourt L., Challal S., Ferreira Queiroz E., Taiwe G. S., Lomberget T., Le Borgne M., Wolfender J.-L., De Waard M., Robins R. J., Boumendjel A.: Chem. Commun. 51, 14451 (2015).
16. Kusari S., Tatsimo S. J. N., Zühlke S., Talonsi F. M., Kouam S. F., Spiteller M.: Angew. Chem., Int. Ed. 53, 12073 (2014).
17. Schaefer B. *Natural Products in the Chemical Industry*, str. 294, Springer 2015.
18. Drahl C.: Chem. Eng. News 92(39), 34 (2014).
19. http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2014/09/15/weirdly_tramadol_is_not_a_natural_product_after_all, staženo 20.2.2016.
20. <http://www.rsc.org/chemistryworld/2014/09/painkiller-tramadol-found-plants-may-not-be-natural-after-all>, staženo 20.2.2016.

S. Rádl (Zentiva, Prague): Tramadol Again in the Spotlight

Tramadol is a centrally-acting analgesic used world-wide. In 2013, researchers reported that Tramadol was found in relatively high concentrations in the roots and bark of the African pin cushion tree (*Nauclea latifolia*). In 2014, however, such a natural origin of this substance was questioned and its presence in the plant was explained by a widespread administration of Tramadol to cattle by farmers in the region. Although this is a prevailing opinion, a final resolution is not yet available.