

老年人阿片类药物药代动力学的研究进展

韩笑² 张满和¹ 宋阳² 齐梦圆²

1 唐山工人医院麻醉科 2 华北理工大学

DOI:10.32629/bmtr.v2i2.777

[摘要] 随着生活水平和医疗水平的不断发展,国民预期寿命延长,慢性病死亡率降低,这种趋势使日常使用止痛药以对抗慢性疼痛的老年人增多,同时扩大了老年外科手术人口的比例^[1]。众所周知老年人与青壮年相比拥有更为特殊的病理生理状态,这也导致临床上对于老年人的用药异常谨慎,所以研究老年人的药代动力学(PK)非常重要。而阿片类药物是常用的止痛药,也是全麻手术中必不可少的一部分,几十年来国内外的临床工作者为了实现老年患者的用药安全和剂量精准化,对阿片类药物的药代动力学进行了详尽的研究。衰老通过改变身体成分和器官功能影响阿片类药物的药代动力学^[2],而各个因素所导致的药代学变化研究颇多结论却又不尽相同。本文旨在将近年来关于老年人阿片类药物药代动力学的研究进行总结和讨论,以期能够为后续的研究指明方向。

[关键词] 阿片类药物; 药代动力学; 老年

Research Progress of Opioid Pharmacokinetics in the Elderly

Xiao Han² Manhe Zhang¹ Yang Song² Mengyuan Qi²

1 Department of Anesthesiology, Tangshan Gongren Hospital 2 North China University of Science and Technology

[Abstract] With the continuous development of living standards and medical standards, the national life expectancy is prolonged, and the mortality rate of chronic diseases is reduced, this trend has increased the number of elderly people who use daily painkillers to fight chronic pain, while expanding the proportion of elderly surgical population^[1]. It is well known that the elderly have a more special pathophysiological state than the young and middle-aged, which also leads to the clinical use of the elderly with extreme caution, so it is very important to study the pharmacokinetics (PK) of the elderly. As a common painkiller, opioids are also an essential part of general anesthesia surgery. For decades, domestic and foreign clinical workers have conducted a detailed study on the pharmacokinetics of opioids in order to achieve drug safety and dose precision in elderly patients. Aging affects the pharmacokinetics of opioids by changing body composition and organ function^[2], and there are many conclusions about the changes in pharmacokinetics caused by various factors, but they are not the same. This article aims to summarize and discuss the research on the pharmacokinetics of opioids in the elderly in recent years, with a view to pointing out the direction for subsequent research.

[Keywords] opioids; pharmacokinetics; elderly

1 关于老年人阿片类药物药代动力学的不同研究结果

自二十世纪五十年代阿片类药物问世,对于其的研究就从来没有停止过。而许多国外的研究报道了关于年龄对阿片类药物的药代动力学影响的相互矛盾的发现。1984年Helmers等人的研究比较了单次相同剂量给予阿芬太尼后年轻患者和老年患者之间的药代动力学。他们发现老年患者阿芬太尼的分布半衰期($t_{1/2\alpha}$)与青壮年相同,而消除半衰期($t_{1/2\beta}$)比青壮年长,血浆清除率也比青壮年下降了将近30%^[3]。1987年有研究者选取了37名20-88岁的美国男性在外科手术期间注射芬太尼和阿芬太尼,他们均没有明显的肥胖和神经、心脏、肺、肾或肝脏疾病。他们通过脑电图(EEG)的光谱边缘的变化确定了老年患者对于芬太尼和阿芬太尼的需要量相对年轻患者来说变少,但文章中表示并未发现老年患者与青壮年的药代动力学数据具有明显差距^[4]。1991年Hudson及其同事对行腹主动脉手术的患者进行药代动力学研究发现患者年龄与阿芬太尼表观分布容积(Vd)和消除半衰期($t_{1/2\beta}$)均呈正相关^[5]。1994年的一项研究将舒芬太尼用于整形外科手术的12位年龄在65-87岁的老年患者和12位年龄在17-43岁的青壮年,结果显示两组之间的主要药代动力学参数如消除半衰期、清除率和分布容积均无差异。该文章得出舒芬太尼作用的年龄相关差异无法通过其药代动力学特性来解释的结论^[6]。但2009年赵艳等人对12名23-76岁的中国人进行了舒芬太尼药代动力学的研究,结果显示快速分布清除率与患者年龄呈负相关,而缓慢平衡室容积(V3)与年龄

呈正相关。他们认为老年人舒芬太尼清除率下降的原因可能与他们的心脏、肝和肾功能下降有关。老年人体内相对较多的体内脂肪可能是造成较大的V3的原因^[7]。在2012年DK Gupta等人的文章中显示并没有发现静脉注射芬太尼及其同类药物或静脉注射吗啡有任何与年龄相关的PK变化。此外,无论是口服、肌注还是经皮下给药,阿片类药物的吸收和生物利用度似乎都不会随着年龄的增长而改变。因此,单纯根据PK数据,老年患者似乎没有明确的理由减少阿片类药物用量或改变给药间隔^[8]。2018年Stephanie Whitener等人的文章提出,要达到与青壮年相同的镇痛效果,老年人平均只需要大约一半的阿片类药物用量,而老年患者对阿片类药物敏感性增加的生物学基础尚不完全清楚^[9]。

显然,在药代动力学中存在许多与年龄相关的潜在机制,但尚未有学术界普遍接受的科学依据证明单纯的年龄增长与药代动力学的改变存在必然联系,对于这个问题,我们似乎应该进行更深入和详细的探索。为了确保老年人使用阿片类药物的剂量精准化和风险最小化,了解年龄增加所导致的药物吸收、分布、代谢以及消除等过程的变化至关重要。

2 老年患者生理和病理状态对药代动力学的影响

2.1 身体成分改变对药代动力学的影响

人的身体成分会随着年龄的增加发生变化——脂肪组织增多,瘦体重(去脂体重)减少,身体总水分减少,器官体积(包括肌肉)减少,心输出量的减少和其分布的改变等,这一系列的改变可能导致药物的分布异常^[10]。周

仁龙在2004年的文章中指出老年人脂肪组织的增加以及肌肉组织的减少会导致水溶性药物表观分布容积(Vd)减小,脂溶性药物Vd增大,而Vd增大是老年人药物消除延长的主要原因之一^[11]。但Jennifer Greene Naples等人在2016年的文章中提出尽管年龄的增长会导致身体成分的变化,但阿片类药物在老年人中的分布通常没有改变^[12]。同样的,也有研究表示与年龄相关的生理成分变化似乎对阿片类药物的临床重要早期处置影响很小,文章中提到,当患者年龄为70岁左右时,对芬太尼和阿芬太尼的药代动力学的影响都较小,但当患者年龄进一步增大时,可能会出现不同的结果^[13]。

值得注意的是,上述文章中提到,健康的青年志愿者中阿芬太尼的室间总清除率与心输出量呈正相关^[13]。这意味着当心功能下降、心输出量减少时,不管是青壮年还是老年人,其药物代谢都会受到影响。

2.2 胃肠系统改变对药代动力学的影响

在日常生活中,很多老年人要面对多种疾病以及这些疾病带来的疼痛,常规口服阿片类药物止痛成为他们不得已的选择。有研究提出随着年龄的增长,消化系统的内层细胞减少,胃酸分泌细胞减少,同时导致胃酸分泌减少。这可能改变药物的溶解度和电离,从而改变药物吸收的程度和速率。胃肠道蠕动减少以及胃肠道的血流减少也可能导致药物吸收的障碍^[14]。但2011年石少俊等人发表在《美国老年药物治疗杂志》上的文章表示,虽然老年人胃肠道疾病(如消化不良、腹泻和便秘)的发病率增加,但衰老本身似乎对大多数胃肠道功能的直接影响很小^[15]。同样的,也有学者提出胃肠系统对药物吸收的影响是轻微的,在肠粘膜完整的老年患者中,药物吸收通常保持不变。所以很难对肠道代谢及衰老在阿片类药物代谢中的作用做出任何概括或预测^[16]。

在胃肠道系统中,还有一个影响因素值得我们注意——转运蛋白。在胃肠道上皮细胞中,许多药物的吸收是通过转运蛋白介导的,维生素B12、铁、钙、镁、亮氨酸的吸收都是通过这种主动转运机制完成的,而这种转运蛋白在老年人中可能会有一定程度的受损,从而对阿片类药物的吸收产生影响。然而,关于衰老所引起的转运蛋白受损对药代动力学产生影响还没有被深入的研究和报道过^[15]。

2.3 肝脏代谢改变对药代动力学的影响

尽管几乎每个组织或器官,如肠壁、肺、皮肤和肾脏,都有一定的药物代谢能力,但肝脏是药物代谢的主要器官。绝大多数药物必须通过几种细胞色素P450依赖的I期反应(氧化、还原)和/或II期途径(葡萄糖醛酸化、乙酰化和硫酸化)进行生物转化^[15],所有阿片类药物都是通过CYP450和UDP葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)代谢的^[17]。有研究提出由于老年人肝脏体积减少约20%-30%,肝脏血流量减少约20%-50%,肝细胞数量减少,相对应的肝酶活性也降低,其中肝细胞色素P450活性降低导致药物代谢时间变长^[11],全身清除率下降,清除半衰期延长^[12]。但也有研究显示,随着年龄增加,人肝脏P450活性保持不变^[18],葡萄糖醛酸转移酶和硫转移酶的活性也没有明显的年龄依赖性差异^[12]。

在人类已发现的50多种CYP450酶中最重要的同功酶是CYP2D6和CYP3A4,它们是大多数阿片类药物代谢的原因,最丰富的同功酶CYP3A4在个体中的存在和活性可变化30倍。催化第二阶段代谢的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)中的同功酶UGT2B7也被确定有遗传变异性^[17]。所以,判断肝脏代谢能力是否正常的重点在于负责肝脏的I期和II期反应的酶是否正常,而这有可能关乎人种、年龄、遗传、伴随疾病和同时服用多种药物等多种因素。这是一个复杂的问题,老龄化不一定会导致肝脏代谢能力下降,而影响肝脏代谢能力的因素很多,这需要我们进一步的研究。

2.4 肾脏排泄改变对药代动力学的影响

肾脏参与了所有阿片类物质的清除,低脂溶性药物易经肾排出,高脂

溶性药物由肾小管吸收,须经肝脏将其转化为水溶性,再从肾脏排出。药物清除率主要取决于肾小球滤过率。肾小球滤过率(eGFR)可以估计肾功能,医学界普遍认为随着年龄的增长,肾功能将会有所降低^[12]。有研究显示随着年龄增加,肾脏的重量会减少,心输出量的减少导致肾血流量减少,最后会导致老年人的eGFR出现明显的下降^[11]。但也有不少人对于学界普遍认可的“年龄相关性肾功能下降”的概念提出了质疑^[19]。

2015年有研究者针对日本人展开了一项健康受试者肾功能下降的纵向研究,结果显示eGFR下降率主要取决于eGFR的基线,而不取决于年龄,并且老年人的eGFR随着年龄的增长,下降速度变得越来越慢。而他们提到,这与在他们之前的类似研究结果有所不同,可能是因为在他们的研究中仔细排除了患有任何异常状况的受试者,选择了身体各方面均健康的受试者^[20]。阿片类药物的消除与机体肾功能密不可分,但没有证据表明健康的老年人的肾功能一定会出现衰退,临床工作中应注意检查患者的肾功能指标,而不是一味的将老年人归入肾功能下降的行列。

2.5 阿片类受体对药代动力学的影响

个体之间对于阿片类药物的需求可能会有8-10倍的差异,这可能归因于多种因素,其中一个是在体内阿片受体的性别、年龄和遗传变异性^[21]。迄今为止研究者已经发现了不同种类的阿片类受体,包括 μ 型、 δ 型和 κ 型受体以及这些受体的其他亚型。 μ 受体的激活对常用阿片类药物的镇痛作用和大多数阿片类药物的毒性都有影响, μ 型的亚型有三种, $\mu 1$ 在大脑中表达,而 $\mu 2$ 在大脑、胃肠道和呼吸道中表达, $\mu 3$ 受体在单核细胞、粒细胞和血管内皮细胞上表达。 μ 受体亚型本身存在变异性,这就代表着不同人对于同一种类的阿片类药物所需的最佳剂量并不相同,同一个人对于不同种类的阿片类药物的需要量也不相同^[9]。2018年发表的一篇文章中谈到,动物实验证实老龄小鼠 μ 受体密度降低,数量减少,但 μ 受体亲和力增加。有学者研究了年轻和老年大鼠对吗啡的镇痛反应的敏感度,并得出了不同的结论,有结果显示老年小鼠对吗啡的敏感度大约是成年小鼠的一半,也有结果表明老龄化导致的敏感度增加并不明显^[9]。

关于阿片类受体对于阿片类药物对药代学的影响相对来说较少受人关注,但是随着关于阿片类受体的研究越来越多,我们注意到它的特点——变异性以及年龄相关性,它们也可能是影响老年人阿片类药物药代学的一个因素,这值得我们进一步的去探讨和研究。

以上我们总结了几个老龄化所导致的机体的主要变化和其对阿片类药物分布、吸收、代谢、消除的影响。从几十年来对老年人阿片类药物药代学不停的探索和研究中,我们可以看到,所谓的老龄化必然导致药代动力学的改变的说法并不成立,这也无法成为老年人在临床中阿片类药物使用量少于青壮年的科学依据。很显然,衰老过程会影响所有器官系统,但这种变化不平行于年龄的增加,并且对于特定的生理过程,其速率也不同,从而在药代学和药代动力学参数上产生异质性变化。衰老过程从一个患者到下一个患者以不同的速率进行,这取决于他们的基因型和表型以及疾病的叠加效应。这些变化对麻醉中所用药物的药效学和药代动力学的影响因药物而异^[1]。

因此,在考虑老龄化的影响时,建议区分健康老年人和体弱老年人^[15],身体一般情况较差和合并基础疾病较多的老年人出现药代动力学改变的可能性更大,也更需精准化的用药方案。我们也可以效仿国外的研究者扩展一个以生理学为基础的成人药代动力学(PBPK)模型,以涵盖从健康衰老到100岁的全过程,对老年人的解剖和生理变化数据进行完整和连续的描述,构建一个模型来预测老年人的用药剂量^[22]。

总而言之,通过上述研究的归纳我们可以看到,老年人的药代动力学变化仍然没有一个既定的结论。影响患者药物分布、吸收、代谢和代谢的

因素可能是机体某些器官功能的退化和其病理状态,甚至包括机体内某些物质的遗传变异性,而单纯的高龄化尚且不能肯定会导致阿片类药物药代学改变,也不能成为老年患者用药量减少的科学依据,想要明确老年患者的用药量,必须进行结合药效学和老年患者不同病理生理状态的更细致的研究。这也提醒我们在临床工作中不能单纯的因为患者的老龄化而确定用药量,而是要结合患者的一般情况以及基础疾病,或者开发更多科学的办法来做出个体化的用药方案。针对这一问题笔者也将进行更加深入的研究。

[参考文献]

- [1] Sadean M R, Glass P S A. Pharmacokinetics in the elderly[J]. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2003, 17(2): 191-205.
- [2] Wilder-Smith, G. O H. Opioid use in the elderly[J]. European Journal of Pain, 2005, 9: 137-140.
- [3] Henk Helmers M D, Achiel Van Peer P D, Woestenborghs R, et al. Alfentanil kinetics in the elderly[J]. Clin. Pharmacol. Ther., 1984, 36(2): 239-243.
- [4] Scott J C, Stanski D A. Decreased Fentanyl and Alfentanil Dose Requirements with Age. A Simultaneous Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation[J]. Pharmacol Exp Ther 1987, 240: 159-66.
- [5] Hudson R J, Thomson I R, Burgess P M, et al. Alfentanil pharmacokinetics in patients undergoing abdominal aortic surgery[J]. Canadian Journal of Anaesthesia, 1991, 38(1): 61-67.
- [6] Helmers J H J H, Leeuwen L V, Zuurmond W W M. Sufentanil pharmacokinetics in young adult and elderly surgical patients[J]. Eur J Anaesthesiol, 1994, 11(3): 181-185.
- [7] Yan Z, Xin-Min W U, Jing-Li D, et al. Pharmacokinetics of sufentanil administered by target-controlled infusion in Chinese surgical patients[J]. 中华医学杂志(英文版), 2009, 122(003): 291-295.
- [8] Gupta D K, Avram M J. Rational Opioid Dosing in the Elderly: Dose and Dosing Interval When Initiating Opioid Therapy[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2012, 91(2): 339-343.
- [9] Whitener S, Mcevoy M D, Shafer S L, et al.: The Pharmacology of Intravenous Opioids, Geriatric Anesthesiology, 2018: 283-302.
- [10] Chau D L, Walker V, Pai L, et al. Opiates and elderly: Use and side effects[J]. Clinical Interventions in Aging, 2008, 3.
- [11] 周仁龙,王珊娟.老年人阿片类药物的药代动力学进展[J].《国外医学》麻醉学与复苏分册,2004,(25):39-41.
- [12] Naples J G, Gellad W F, Hanlon J T. The Role of Opioid Analgesics in Geriatric Pain Management[J]. Clinics in Geriatric Medicine, 2016: S0749069016300519.
- [13] Bjorkman S, Wada R D, Stanski D. Application of Physiologic Models to Predict the Influence of Changes in Body Composition and Blood Flows on the Pharmacokinetics of Fentanyl and Alfentanil in Patients[J]. Anesthesiology, 1998, 88(3): 657-667.
- [14] Mullen E M, Granholm M. Drugs and the elderly patient[J]. Journal of Gerontological Nursing, 1981, 7(2): 108-113.
- [15] Shi S, Klotz U. Age-Related Changes in Pharmacokinetics[J]. American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, 2011, 12(7): -.
- [16] Ehab S. Eldesoky M, Phd. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly[J]. American Journal of Therapeutics, 2007,14: 488-498.
- [17] Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects[J]. European Journal of Pharmacology, 2015, 769: 71-78.
- [18] Wynne H A, Mutch E, James O F W, et al. The effect of age upon the affinity of microsomal mono-oxygenase enzymes for substrate in human liver[J]. Age & Ageing, 1988, 17(6): 401-405.
- [19] Lindeman R D, Tobin J, Shock N W. Longitudinal Studies on the Rate of Decline in Renal Function with Age[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 1985, 33(4): 278-285.
- [20] Baba Mika, Shimbo Takuro, Horio Masaru, Ando Masahiko, Yasuda Yoshinari, Komatsu Yasuhiro, Masuda Katsunori, Matsuo Seichi, Maruyama Shoichi. Longitudinal Study of the Decline in Renal Function in Healthy Subjects.[J]. PLoS one, 2015, 10(6).
- [21] Mackenzie M, Zed P J, Ensom M H. Opioid Pharmacokinetics-Pharmacodynamics: Clinical Implications in Acute Pain Management in Trauma[J]. Annals of Pharmacotherapy, 2016, 50(3): 209.
- [22] Schlender J F, Meyer M, Thelen K, et al. Development of a Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Approach to Assess the Pharmacokinetics of Drugs in Elderly Individuals[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2016, 55(12): 1573-1589.

通讯作者:

张满和(1970—),男,汉族,河北乐亭人,博士,唐山工人医院麻醉科,研究方向:药代动力学。