

# 芬太尼及阿芬太尼在儿童体内的药代动力学的研究进展

齐梦圆<sup>1</sup> 张满和<sup>2</sup> 宋阳<sup>1</sup> 韩笑<sup>1</sup> 王辰<sup>1</sup>

1 华北理工大学 2 唐山市工人医院麻醉科

DOI:10.32629/bmtr.v2i2.778

**[摘要]** 芬太尼及其衍生物-阿芬太尼输注后不仅起效快而且其心血管反应也相对稳定,而且具有良好的镇痛和镇静作用,如今已经广泛应用于小儿麻醉。由于小儿不同年龄阶段的神经系统和肝肾等各个器官发育尚未完善并且差异很大,所以阿片类药物应用于小儿体内发生并发症甚至致命性损伤的风险极高。此外,在小儿阿片类药物相关研究数据中仅有有限的药代动力学数据可供麻醉医生实施小儿麻醉时参考。

**[关键词]** 芬太尼; 阿芬太尼; 小儿; 药代动力学

## Research Progress of Pharmacokinetics of Fentanyl and Afentanyl in Children

Mengyuan Qi<sup>1</sup> Manhe Zhang<sup>2</sup> Yang Song<sup>1</sup> Xiao Han<sup>1</sup> Chen Wang<sup>1</sup>

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

**[Abstract]** Fentanyl and its derivative, afentanyl, which has been widely used in the pediatric anesthesia now, not only works quickly but also has relatively stable cardiovascular response, and has good analgesic and sedative effects. Because the development of various organs such as the nervous system, liver and kidney of children at different ages is not perfect and varies greatly, the risk of opioids used in children with complications or even fatal injuries is extremely high. Besides, only limited pharmacokinetic data from pediatric opioid-related studies can be used as a reference for anesthesiologists to perform pediatric anesthesia.

**[Keywords]** fentanyl; afentanyl; children; pharmacokinetics

小儿由于身体各器官发育不成熟,其功能尚不完善,因此相比于健康成年人,在接受外科手术时所能承受的麻醉能力很弱<sup>[1]</sup>。以芬太尼为代表的阿片类药物的使用作为麻醉实施的关键举措,很容易在小儿体内代谢不完全。一方面,阿片类药物一旦在小儿体内代谢不完全,很容易导致严重的呼吸抑制,年纪越小发生率越高。另一方面,小儿体内阿片类药物的代谢不完全引起的反跳现象也会大大影响患儿术后苏醒时间和苏醒质量。近些年,小儿麻醉也被认为是风险最高,最具有挑战的亚麻醉专科之一。因此准确地掌握小儿各时期的生理特点和阿片类药物在小儿体内的药代动力学研究对于麻醉医生实施小儿麻醉时降低麻醉风险十分必要。

### 1 围术期小儿的生理特点

临床上根据年龄段的不同一般将小儿分为以下几个阶段:早产儿(28周 $\leq$ 胎龄 $<$ 37周)、新生儿、婴儿、幼儿和儿童。小儿生长的各个阶段其生理特点与成人差异很大。首先,小儿的肝肾功能发育尚不成熟,大多数静脉麻醉药并不能被肝药酶诱导降解,药物消除半衰期延长。同理,经肾脏代谢的药物在肾脏功能不完善的新生儿体内代谢时其药物消除半衰期也会延长。其次,小儿的神经系统发育尚不完善,麻醉性镇痛药如芬太尼及其衍生物更容易降低中枢系统对二氧化碳的敏感性<sup>[2]</sup>。并且由于神经肌肉接头发育尚未成熟,对非去极化肌松药更敏感。

### 2 芬太尼和阿芬太尼在小儿体内的药代动力学特点

#### 2.1 芬太尼

#### 2.1.1 静脉注射用芬太尼

芬太尼由于具有相对较高的脂溶性和效力,在麻醉领域中被广泛使用。芬太尼的衍生物在20世纪80年代开始也被开发和投入使用<sup>[3]</sup>。芬太尼的药代动力学研究中,新生儿和婴儿的清除率(CL)和表观分布容积(Vd)均高于成年人和儿童,这可能是由于新生儿和婴儿体内肝血流量增加和结合蛋白的改变。在一个新生儿病例报告中,其蛋白质结合率为63%,明显低于健康成年人<sup>[4]</sup>。静脉推注后芬太尼(约30  $\mu$ g/kg)后其血浆浓度在婴儿中低于儿童,在儿童中低于成人<sup>[5]</sup>。以上这些发现可能源于新生儿和婴儿较大的表观分布容积(Vd)或蛋白质结合的年龄相关差异。在新生儿和婴儿进行非心脏手术期间,清除率(CL)随年龄增加而增加,在出生后2周时增加速度最快,而表观分布容积(Vd)和半衰期在54.1 $\pm$ 2.3  $\mu$ g/kg剂量后并没有明显改变。芬太尼连续输注后,可以观察到半衰期延长,稳定状态下的表观分布容积(Vd<sub>ss</sub>)增加,这可能由于外周间隔缓慢再分布所致<sup>[6]</sup>。在年龄段6个月~6岁儿童中,其清除率(CL)最高,这归因于肝脏代谢的增加,同时也说明患者在年龄和潜在疾病方面存在相当大的异质性。使用成人药代动力学数据对2.7至11岁接受非心脏手术的儿童进行计算机辅助连续输液的准确性评估后,测得的芬太尼浓度大多超过了预测浓度,因此最终得出的儿科二室模型包括年龄和体重作为协变量。这项研究结果还计算出,在长达200分钟的输注持续时间后,儿童的环境敏感半衰期比成人短,但儿童和成人的真实效应部位浓度以及它们之间是否存在差异仍然未知<sup>[7]</sup>。血浆浓度的增加与所有年龄组的CO<sub>2</sub>升高有关。因此,婴儿比

儿童或成人更容易呼吸抑制的说法有待进一步研究。

### 2.1.2 肥胖症

儿童肥胖的定义是BMI>第95个百分位,近年儿科超重和肥胖的比例正在上升,肥胖已经成为儿科麻醉的一个挑战。一项针对病态肥胖青少年的初步研究(平均BMI49.6kg/m<sup>2</sup>)显示给药后,清除率(CL)增强,表观分布容积(Vd)与体型较瘦的成人相当<sup>[8]</sup>。虽然结果表明,芬太尼的负荷剂量可能是基于TBW(总身体质量),然后是基于IBW(体质指数)和/或LBW(去脂体重)的维持剂量,并且肥胖患者受阿片类药物影响更容易发生呼吸抑制。

### 2.1.3 肾病

小儿慢性肾脏病(CKD)或终末期肾衰竭不仅影响肾脏的清除,而且影响非肾性药物的清除率(CL)。芬太尼不经过肾脏代谢,但是作为活性代谢产物经过肾脏排泄到尿液中。因此得到的结论是,肾脏功能不全没有显著地改变患者体内的药代动力学。两名患有肾脏疾病的儿童接受芬太尼静脉注射手术时,测得第一个患儿的药代动力学与其他研究结论并无差异,而第二名患儿体内芬太尼的半衰期明显延长。但是两名患儿体内的清除率(CL)与其他患者的研究结论差异不大<sup>[9]</sup>。

### 2.1.4 体外循环

体外循环(CPB或ECMO)会导致血浆蛋白浓度发生大幅度变化,如循环启动后会引引起血液稀释、大量外源性容量增加从而导致Vd升高、半衰期延长、血浆蛋白浓度变化以及肾脏或肝脏功能降低。ECMO由于治疗时间较长(几天甚至几周),所以ECMO对药代动力学的影响往往要大于CPB。患儿实施CPB期间,由于体温过低导致肝脏血液流动减少,药物代谢酶活性降低,从而导致肝脏清除率(CL)降低。并且在体外循环过程中由于肾脏灌注受损导致肾小球滤过减少,肾脏清除率也会降低。药物的隔离和粘附在电路元件的表面会引起药物配比的改变。药物的吸附与药物的亲脂性有关,但吸附程度也取决于ECMO所用的设备。CPB的启动导致血浆浓度下降了60-89%,主要是因为芬太尼与CPB系统的成分结合,从而在旁路循环中迅速凝固。因此,芬太尼不推荐作为ECMO患者的主要镇痛药,因为亲脂性药物对ECMO回路成分有高度吸附作用,并且在低温过程中清除率(CL)降低。在体外循环的过程中,芬太尼的血浆浓度初始降低后,会保持一个相对稳定的状态。随着技术的革新,当使用更完善的现代化设备时,在CPB运行低温之前或运行过程中恒定芬太尼剂量输注模式后,观察到血浆浓度变化大幅度差异减小。当对新生儿实施ECMO期间,其对芬太尼的麻醉效果迅速产生耐受性,导致芬太尼的输注率会逐步升高,稳态血浆浓度也会随之上升,从而进一步增加了新生儿戒断综合征的风险<sup>[10]</sup>。重症患儿在ECMO期间,由于循环功能受损会进一步导致肝脏血流减少从而导致清除率(CL)进一步受损。

### 2.1.5 早产儿

临床上,早产儿药代动力学取样通常是有限的。有研究显示,出生后的年龄是影响清除率(CL)关键因素,早产儿的清除率(CL)略高于足

月新生儿。当一次推注(30 μg/kg)后,早产儿体内芬太尼血浆浓度在2小时内稳定,其消除半衰期为6-32小时<sup>[11]</sup>。虽然早产儿的身体脂肪含量和身体总含水量要比新生儿或年龄较大的婴儿低很多,但早产儿体内的Vd和半衰期较后者延长<sup>[6][11]</sup>。一项研究心显示,早产儿脐带血中芬太尼的血浆结合率为77%,足月新生儿中为70%,但使用的芬太尼浓度(125ng/mL)大大超过治疗范围(1-20ng/mL)。与足月新生儿相比,早产儿α-1-酸性糖蛋白较低,而白蛋白浓度相似。芬太尼已经在血浆浓度为1-3ng/mL时产生了镇痛作用和呼吸抑制<sup>[12]</sup>。芬太尼目前在新生儿重症监护室得到广泛应用,大剂量给药后,早产儿体内的药代动力学变化差异大。持续输注后,还可能导致早产儿产生戒断症状。此外,芬太尼在低剂量给药后依然会引起一些副作用。

### 2.2 阿芬太尼

#### 2.2.1 静脉注射用阿芬太尼

在5.4±1.1岁的儿童的阿芬太尼药代动力学参数中,其半衰期较成人短,Vd较成人小,清除率(CL)与成人相似<sup>[13]</sup>。在比较20-200 μg/kg给药后的药代动力学参数后,并没有发现明显的药物代谢饱和和药物积累,所以其药代动力学可能与剂量不相关。健康婴儿和体重正常儿童中的阿芬太尼清除率(CL)与成人值相近,偶尔可能超过成人值。新生儿和早产儿的清除率(CL)显著降低,而半衰期延长。

#### 2.2.2 肝肾疾病

由于肝药酶和肝血流动力学的影响,肝脏不同疾病对阿芬太尼药代动力学产生极大的影响。肝血流量并不影响高提取率药物的药代动力学,而低提取率药物的药代动力学主要受肝药酶的活性的影响。研究表明,在0.75-15岁儿童的药代动力学不受胆汁淤积性肝病的影响<sup>[14]</sup>。肝移植术后,清除率(CL)明显降低,而Vd和半衰期变化不大,所以在肝移植术中建议减少阿芬太尼的用量。在肾脏移植麻醉过程中应用阿芬太尼的患儿,其药代动力学与健康儿童相比无差异<sup>[15]</sup>。

#### 2.2.3 体外循环

与以前的数据相比,阿芬太尼给药(患者和剂量组)后均导致显著的血流动力学反应。体外体外循环60分钟后,观察到阿芬太尼的吸收率(80%),明显高于芬太尼(29%)<sup>[16]</sup>。

#### 2.2.4 早产儿

相比于足月儿和儿童,早产儿含较高的身体含水量、较少的脂肪和肌肉量以及较少的蛋白质结合,在胎龄为29.5±3.3周的早产儿中,与月龄较大的婴儿和儿童(年龄为5.0±2.8岁)相比,大剂量(25 μg/kg)输注阿芬太尼后的清除率(CL)较低,Vd较大,半衰期更长。脐带血样本中的体外血浆蛋白结合率为65%,而足月新生儿中的血浆蛋白结合率为79%,均低于年龄较大的儿童(92.4-94.4%),这可能与胎龄和α-1-酸性糖蛋白的浓度<sup>[12][13]</sup>相关。胎龄为26-35周的足月和早产儿在出生后的前3天接受大剂量(25 μg/kg)治疗时,药代动力学表现出相当大的可变性,并且在早产儿和足月儿之间没有差异。但是与较大的

儿童相比,清除率(CL)更低,半衰期更长<sup>[17]</sup>。当新生儿和早产儿在出生后的前3天服用低剂量阿芬太尼(平均 $11.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ )时,65%的小儿患者出现骨骼肌肉无力症状,并在10分钟后可以自行消失,且两组之间的药代动力学没有差异<sup>[18]</sup>。

#### [参考文献]

[1]方才.小儿静脉麻醉进展[C].中华口腔医学会.第七次国际微笑列车唇腭裂学术会议学术论文汇编.中华口腔医学会:中华口腔医学会,2010:43-47.

[2]Olive G.Pharmacocinétique et biotransformation des médicaments chez l'enfant.Louvain Med.(1991)110-565-569.

[3]Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. J Pain Symptom Manag. 1992;7(3 Suppl.):S3-7.

[4]Rosaeg OP, Kitts JB, Koren G, Byford LJ. Maternal and fetal effects of intravenous patient-controlled fentanyl analgesia during labour in a thrombocytopenic parturient. Can J Anaesth. 1992;39(3):277-81.

[5]Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. Can J Anaesth. 1987;34(2):152-5.

[6]Katz R, Kelly HW. Pharmacokinetics of continuous infusions of fentanyl in critically ill children. Crit Care Med. 1993;21(7):995-1000.

[7]Ginsberg B, Howell S, Glass PS, Margolis JO, Ross AK, Dear GL, et al. Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl in children. Anesthesiology. 1996;85(6):1268-75.

[8]Vaughns JD, Ziesenitz VC, Williams EF, Mushtaq A, Bachmann R, Skopp G, et al. Use of fentanyl in adolescents with clinically severe obesity undergoing bariatric surgery: a pilot study. Pediatr Drugs 2017;19(3):251-7.

[9]Katz R, Kelly HW. Pharmacokinetics of continuous infusions of fentanyl in critically ill children. Crit Care Med. 1993;21(7):995-1000.

[10]Arnold JH, Truog RD, Orav EJ, Scavone JM, Hershenson MB. Tolerance

and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. Anesthesiology. 1990;73(6):1136-40.

[11]Collins C, Koren G, Crean P, Klein J, Roy WL, MacLeod SM. Fentanyl pharmacokinetics and hemodynamic effects in preterm infants during ligation of patent ductus arteriosus. Anesth Analg. 1985;64(11):1078-80.

[12]Wilson AS, Stiller RL, Davis PJ, Fedel G, Chakravorti S, Israel BA, et al. Fentanyl and alfentanil plasma protein binding in preterm and term neonates. Anesth Analg. 1997;84(2):315-8.

[13]Meistelman C, Saint-Maurice C, Lepaul M, Levron JC, Loose JP, Mac Gee K. A comparison of alfentanil pharmacokinetics in children and adults. Anesthesiology. 1987;66(1):13-6.

[14]Davis PJ, Stiller RL, Cook DR, Brandom BW, Davis JE, Scierka AM. Effects of cholestatic hepatic disease and chronic renal failure on alfentanil pharmacokinetics in children. Anesth Analg. 1989;68(5):579-83.

[15]Murphy MR, Hug CC Jr, McClain DA. Dose-independent pharmacokinetics of fentanyl. Anesthesiology. 1983;59(6):537-40.

[16]den Hollander JM, Hennis PJ, Burm AG, Bovill JG. Alfentanil in infants and children with congenital heart defects. J Cardiothorac Anesth. 1988;2(1):12-7.

[17]Killian A, Davis PJ, Stiller RL, Cicco R, Cook DR, Guthrie RD. Influence of gestational age on pharmacokinetics of alfentanil in neonates. Dev Pharmacol Ther. 1990;15(2):82-5.

[18]Pokeła ML, Ryhanen PT, Koivisto ME, Oikkola KT, Saukkonen AL. Alfentanil-induced rigidity in newborn infants. Anesth Analg. 1992;75(2):252-7.

#### 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。