



# Ketamine與Zolpidem之 毒性簡介

◆ 預警宣導組

## Ketamine

Ketamine俗稱卡門、Special K、K、K他命或K仔，與PCP(phencycline)同屬芳基環己胺類結構，是用於人或動物麻醉之一種速效、全身性麻醉劑，常用於診斷或不需肌肉鬆弛之手術，尤其適合用於短時間之小手術或全身麻醉時誘導之用。較常見之副作用為心搏過速、血壓上升、震顫、肌肉緊張而呈強直性、陣攣性運動等，部分病人在恢復期會出現不愉快的夢、意識模糊、幻覺、無理行為及譫妄，發生率約12%。Ketamine又稱解離式麻醉劑（dissociative anesthetic），可以口服、鼻吸、煙吸及注射等方式施用，因吸食後會產生身心脫離感之幻覺，又有似PCP或LSD之視覺作用，其"high"的感覺可能更優於PCP或LSD，藥效約可維持一小時，但影響吸食者感覺、協調及判斷力則可長達16至24小時，並可產生噁心、嘔吐、複視、視覺模糊、影像扭曲、暫發性失憶及身體失去平衡等症狀。長期使用會產生耐藥性及心裡依賴性，造成強迫性使用而成癮，停藥後雖不會產生戒斷症狀，但不易戒除（Carroll and Stotz, 1983），由於Ketamine之半衰期短，所以吸食者極不易經由尿液篩檢被發現（White, 1982）。

由文獻得之Ketamine可阻斷興奮性氨基酸NMDA接受器離子通道，其作用類似鎂離子，在離子通道內有特別的結合位置（Fagg, 1987; Foster and Fagg, 1987; Huettner and Bean, 1988），其藥理作用類似PCP、MK801，可產生幻覺及誘發精神分裂症病狀（Lahti et al., 1995）。有研究顯示NMDA接受器阻斷劑PCP、MK801、ketamine、ethanol等會造成發育中老鼠腦部細胞之細胞凋亡性神經退化（Ikonomidou et al., 1999; Ikonomidou et al., 2000; Mathias, 2000），且若與cocaine併用會有致畸胎性，使出生之小白鼠體重及身長較對照組為小，並會使出生之小白鼠頭蓋骨發育不完全（Abdel-Rahman and Ismail, 2000），亦有研究顯示脊椎內注射ketamine會造成脊髓之神經毒性（Malinovsky et al., 1991; Ellison, 1995），若以ketamine麻醉貓狗則會對其肝、腎造成輕微可逆性之傷害（Madej and Stanczyk, 1975）等之有關ketamine所造成之毒性相關研究。在本局研究以不同組織、物種之細胞株(非神經細胞株HEK 293、人類神經細胞株SK-N-MC、大白鼠類神經細胞株PC12)為研究材料，應用MTT存活測試，觀察以ketamine處理對不同組織及物種的體外培養細胞所產生毒性的反應。結果發現，長時間處理ketamine，對人類神經細胞(SK-N-MC細胞)較人類腎臟細胞(HEK 293細胞)之細胞毒性為高；人類神經細胞對ketamine的耐受性較大鼠神經細胞為

低。屬於神經組織的細胞對中、低劑量ketamine的毒性較無抵抗能力，但在高劑量下，則無論人類神經或非神經細胞、人類神經或大白鼠神經細胞皆無法承受其毒性；另外，低劑量的ketamine前處理，短時間內所產生的毒性雖不如高劑量那麼顯著，但隨著處理時間的延長，其細胞毒殺作用亦隨之增加。即顯示ketamine對上述三種細胞皆具有毒性，且其毒性呈現劑量相關(dose-dependent)與時間相關(time-dependent)；但也有研究指出ketamine可降低另一NMDA接受器之作用劑quinolinic acid所造成之細胞毒性，具有預防神經細胞退化之功能（Henschke et al., 1993; Clifford, 1989），及ketamine對CHO細胞並無基因毒性（Adhvaryu et al., 1986）等之相反的看法。綜上所言，有文獻報告指出ketamine對神經系統會產生毒性，同時也具致畸胎性，卻有文獻指出ketamine具有神經保護作用，因此ketamine對細胞的毒性作用眾說紛紜，故有必要對ketamine的毒性做進一步的研究，以瞭解使用之後對身體的影響，方可做一有效之預防及藥物濫用防制宣導之用。

1. Abdel-Rahman M.S. and Ismail E.E. Teratogenic effect of ketamine and cocaine in CF-1 mice. *Teratology*. 61(4):291-6, 2000.
2. Adhvaryu S.G., Trivedi A.H., Jani K.H. Vyas R.C. and Dave B.J. Genotoxic effects of ketamine on CHO cells. *Archives of Toxicology*. 59(2):124-5, 1986.
3. Carroll M.E. and Stolz D.C. Oral d-amphetamine and Ketamine self-administration by rhesus monkey: effects of food deprivation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 227: 28-34, 1983.
4. Clifford D.B., Zorumski C.F. and Olney J.W. Ketamine and MK-801 prevent degeneration of thalamic neurons induced by focal cortical seizures. *Experimental Neurology*. 105(3):272-9, 1989.
5. Ellison G. The N-methyl-D-aspartate antagonists phencyclidine, ketamine and dizocilpine as both behavioral and anatomical models of the dementias. *Brain Research - Brain Research Reviews*. 20(2):250-67, 1995.
6. Fagg G.E. Phencyclidine and related drugs bind to the activated N-methyl-D-aspartate receptor-channel complex in rat brain membranes. *Neuroscience Letters*. 76(2):221-7, 1987.
7. Foster A.C. and Fagg G.E. Neurobiology. Taking apart NMDA receptors. *Nature*. 329(6138):395-6, 1987.
8. Henschke G., Wolf G. and Keilhoff G. Ketamine, but not glycine modulates quinolinic acid-



- induced neurodegeneration. Polish Journal of Pharmacology. 45(4):339-47, 1993.
9. Huettner J.E. and Bean B.P. Block of N-methyl-D-aspartate-activated current by the anticonvulsant MK-801: selective binding to open channels. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 85(4):1307-11, 1988.
  10. Ikonomidou C., Bosch F., Miksa M., Bittigau P., Vckler J., Dikranian K., Tenkova T.I., Stefovskaja V., Turski L. and Olney J.W. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Science 283(5398): 70-74, 1999.
  11. Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M.J., Wozniak, D.F., Koch, C., Genz, K., Price, M.T., Stefovskaja, V., Hrstner, F., Tenkova, T., Dikranian, K., and Olney, J.W. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science 287(5455): 1056-1060, 2000.
  12. Lahti A.C., Holcomb H.H., Medoff D.R. and Tamminga C.A. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. Neuroreport. 6: 869-872, 1995.
  13. Madej J.A. and Stanczyk J.F. Effect of ketamine anaesthesia on enzyme activity in organs of dogs and cats. Anaesthesia, Resuscitation, & Intensive Therapy. 3(4):297-303, 1975.
  14. Malinovsky J.M., CoZian A., Lepage J.Y., Mussini J.M., Pinaud M. and Soron R. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. Anesthesiology. 75(1):91-7, 1991.
  15. Mathias R. Ketamine, PCP, and alcohol trigger widespread cell death in the brains of developing rats. NIDA NOTES - Research News 15(2), 2000.
  16. White P.F. Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 56: 119-36, 1982.

### Zolpidem (stilnox®)

現代社會中有不少民眾飽受失眠的困擾，平均約每10人就有一人有睡眠障礙的問題。苯二氮平類(benzodiazepines, BZD)原為被用來治療失眠的藥物使用最廣的一類藥品，但因其有失憶、白天殘留效果、停藥後失眠回彈現象、耐受性且依賴性等副作用，使得非苯二氮平類(Non-

benzodiazepines)的安眠藥逐漸有取而代之的趨勢。

Zolpidem (stilnox®) 為一種非苯二氮平類(Non-benzodiazepines) Imidazopyridium 類的衍生物，作用於 GABA-Benzodiazepine receptor 之 Omega-receptor，適用於短期治療失眠症，一般使用劑量為睡前10mg。

Benzodiazepines(BZD)的受體有 BZD1和 BZD2，BZD1於大腦主要負責鎮靜作用，而 BZD2於大腦主要是負責認知、記憶、精神運動功能。因 Zolpidem 可與位於小腦與大腦皮層的 benzodiazepines omega 接受器結合，這些接受器不存在於脊髓與周邊組織，故不會產生明顯的肌肉鬆弛作用、抗焦慮作用、或是抗癲癇作用，僅只會顯出鎮靜安眠作用而已，於藥效上，與 Benzodiazepine 類的藥物並沒有差異，卻較 BZD 類藥物具藥效快、無白天殘留效果、無失憶副作用、無停藥後失眠回彈現象、無耐受性且依賴性較小等優點。但仍有可能會引起短暫的認知和行為問題。

Zolpidem 口服後，在胃腸道被迅速吸收，約在半小時內產生作用，二到三小時達到血中最高藥物濃度，半衰期約2.5小時。Zolpidem 主由肝臟 CYP3A4 的酵素代謝且無活性代謝物，代謝後迅速從腎臟排出體外，連續給藥並不會蓄積，但因肝臟首渡效應，故生體可用率約為70%，其蛋白質結合率為92%，作用時間約維持6個小時，在肝腎功能不良病人或是與其它中樞神經抑制劑服用時，劑量應減半。

Zolpidem 副作用主要是出現在中樞神經與胃腸道，最常見的副作用是頭昏(2%)、暈眩(1%)、腹瀉(1%)。隨著年齡與劑量的增加，副作用發生的機率愈高。若使用劑量不超過10mg之停藥時幾乎沒有記憶力變差或反彈性失眠之情形，但還是需告知病人於開車或需要從事警覺性工作時，仍應小心。

Zolpidem 與其它的中樞神經抑制劑一起使用，例如酒精，有加強的作用。Zolpidem 禁用於呼吸抑制或衰竭、阻塞性睡眠中止(obstructive sleep apnea)、嚴重肝病與重症肌無力。

Zolpidem 的懷孕級數為 "B" (無證據顯示具有危險性)，為目前懷孕用藥分級制度中最安全的鎮靜安眠藥。但因為乳汁仍會有微量的藥品，所以哺乳的母親仍不建議服用 zolpidem。



## 答客問

# 薊罌粟是否為管制藥品

◆ 證照管理組

近來有民眾向本局查詢有關薊罌粟是否為毒品或管制藥品列管，經本局查詢相關資料後說明如下：

- 一、管制藥品品項中所稱鴉片(Opium)係依據聯合國一九六一年麻醉藥品單一公約定義：指鴉片罌粟(Opium poppy)之凝結汁；而鴉片罌粟