

衛生福利部食品藥物管理署



管制藥品簡訊

學術焦點交話新交流題知流告
業法規國際務規

發行日期：中華民國一百十四年四月

發行人：姜至剛

總編輯：朱玉如

副總編輯：張志旭

編輯委員：簡希文、林美智、劉淑芬、周清邦、江政任、莊佩鈴、劉書妤、宋居定

執行編輯：劉書妤

執行單位：衛生福利部食品藥物管理署

地址：115021 臺北市南港區研究院路一段 130 巷 109 號

台北雜字第 1613 號

電話：(02)2787-8000

網址：www.fda.gov.tw

美工設計：創義印務設計庇護工場

電話：(06)2150218

ISSN：02556162

GPN：2008800098



愷他命在臨床應用的陽與陰

陽明交通大學藥理學研究所 嚴錦城所長

管制藥品簡訊

1

前言

愷他命 (Ketamine) 在醫療用途上，最初被用作為麻醉劑，特別是在急診醫學和需要快速誘導與恢復的手術過程中。在過去幾十年中，研究陸續發現愷他命具有其他臨床上有用的特性。然而，愷他命在其他多種疾病上具有療效，但在發展過程中，卻陸續出現造成濫用和不良反應。如何取得最佳的陰陽平衡點，此議題值得從事藥物開發及藥政管理者深思。

近年來，愷他命進一步展示了其在精神病學治療的潛力，許多研究顯示它在治療耐藥性憂鬱症 (treatment-resistant depression,

TRD) 中，可產生快速抗憂鬱作用，但由於其解離性、遺忘性和幻覺作用，導致愷他命成為全球性常見的濫用藥物之一，並在 1999 年被美國列為第二級管制藥品，而台灣則在 2002 年將其列為第三級毒品和管制藥品。本文將依愷他命在臨床應用發展的時序，以藥理學觀點綜整性回顧此藥之使用對人體可能產生的陰與陽之影響，簡要探討愷他命的不同臨床用途以及其對病人照護的整體影響。

愷他命於麻醉應用之陽與陰

愷他命的開發可以追溯到 1960 年代，當時擬尋找一種比苯環利定 (phencyclidine,

PCP) 更安全的替代品，美國韋恩州立大學 Calvin L. Stevens 教授在 1962 年首先成功合成。1964 年，由密西根大學藥理科 Edward Domino 教授和麻醉科 Guenter Corssen 教授共同主持的第一次人體試驗中，確立了產生麻醉作用的劑量，試驗結果除了顯示有效的臨床麻醉效果，亦具有顯著的鎮痛作用，且副作用小，不會引發嚴重的術後意識混亂。其後，在經過數年的臨床前和臨床試驗後，克太拉 (Ketalar) 終於在 1970 年獲得美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 核准使用於人體，成為第一個被 FDA 核准臨床使用的愷他命製劑，並迅速成為臨床醫師歡迎的新寵。

愷他命在許多國家仍然是常用的手術藥物，其與靜脈注射誘導型麻醉藥的組合，也經常在臨床中使用，能夠在不引起低血壓或噁心嘔吐等不良反應的情況下，得到適當的麻醉和鎮痛效果。愷他命作為全身麻醉劑的藥理機制雖已有大致的答案，但具體的分子機制尚未完全明瞭。其多樣且複雜的藥理機制是否都與麻醉作用有關，與劑量的關係為何，仍待更多的研究加以證實，以提升愷他命在麻醉上的應用，並減少其不良反應。

愷他命於疼痛管理之陽與陰

慢性疼痛通常無法明確找出根本原因，其全球盛行率估計約為 30%。已知愷他命可調節正腎上腺素性 (noradrenergic) 和血清素性 (serotonergic) 的下行疼痛路徑，這些路徑的活性在慢性疼痛狀態下經常發生變化，如缺血性疼痛、纖維肌痛症、術後疼痛和神經病態性疼痛等。儘管愷他命在這些疾病中的應用效果良好，但其功能機制仍未完全清楚。值得注意的是，低劑量愷他命雖然是一個有效的選擇，適用於多種慢性疼痛疾病，又為預防愷他命的娛樂性使用風險升高，對於長期使用者的密切監測亦至關重要，尤其是在預期壽命正常或有較高濫用風險的病人。

愷他命於抗憂鬱之陽與陰

鬱症 (major depressive disorder, MDD) 是一種相當普遍、反覆發作且具有傷害性的精神疾病，在全球的終生患病率超過 16%，其特徵為情緒低落、快樂喪失 (對快樂和活動的興趣減退)、絕望感和無望感。根據全球疾病負擔 (Global Burden of Disease) 之研究，鬱症所造成的疾病失能，已高居所有疾病的第三位。

近期，愷他命已逐漸成為一新型、速效治療 TRD 的選擇。研究顯示，憂鬱症患者在單次靜脈注射愷他命後的 72 小時內，抑鬱症狀顯著減輕。此外，愷他命在 TRD 患者中，最早可於 110 分鐘內產生快速的抗憂鬱效果，且療效可持續至治療後一週。這項研究也顯示，愷他命的抗憂鬱反應率為 71%，治療後一天的緩解率為 29%，而 35% 的受試者在治療後至少一週仍保持療效。

在抗憂鬱藥物的發展上，近年的重大突破是美國 FDA 於 2019 年批准了 Esketamine 作為一種速效抗憂鬱藥物，與口服抗憂鬱藥物併用治療成人 TRD 患者，隔年 (2020) 核准用於伴有自殺傾向 / 行為的 MDD 患者。台灣食品藥物管理署則是於 2022 年核准用於患有 MDD，且出現急性自殺想法或行為之成人。Esketamine 的活性成分是愷他命的 S(+) 鏡像異構物，目前以鼻噴劑的劑型上市。Esketamine 鼻噴劑療法僅能在經許可的醫療院所進行，無法直接發放給患者用於居家使用，且每次療程需在醫護人員的監督之下進行投藥，投藥後觀察至少二小時，直到醫護人員評估患者可安全離開為止。

此外，最近的齧齒類動物臨床前研究進一步指出，R- 愷他命 (Arketamine) 比 Esketamine 具有更強的抗憂鬱作用 (例如：作用強度較高、作用持續時間較長)，且可能具有較低的副作用發生率。這些發現促使人們提出愷他命 R(-) 鏡像異構物可能更適合作為一種新型且改良的抗憂鬱藥物。目前，已有多項臨床前和臨床研究正在進行，以確定 Arketamine 的療效和潛在治療效益是

否足以使其在治療 MDD 和 TRD 方面優於 Esketamine，並可用於其他精神和神經疾病的治療。

愷他命的未來發展方向

從愷他命臨床應用的陽與陰觀點而論，儘管愷他命在治療憂鬱症方面證明有效，但靜脈注射或鼻用給藥途徑仍然受到副作用、可近性低及需在認證的臨床場所進行操作與管理的限制。此外，愷他命是否適用於治療憂鬱症病人，仍有許多臨床因素需要納入考慮。例如：病人是否為藥癮或酒癮者？未來是否需要精準醫療的介入？為了開發更安全且更便捷的替代方法，近期一些臨床研究的證據顯示，口服愷他命（包括延長釋放型）對憂鬱症患者具有抗憂鬱效果，儘管其急性療效及抗自殺效果仍需進一步確定。

綜上所述，由於愷他命的藥理機制相當複雜，其臨床應用有越來越多的發展空間，因此，深入探討愷他命潛在治療用途（陽）與不良反應（陰）確實是必要的。已有多篇 2024 年的關聯性研究分析指出，使用愷他命麻醉之急重症插管病人，其住院死亡率比使用依託咪脂 (etomidate) 麻醉者為低。此外，愷他命還可能具有抗癌作用，其透過抑制膠質瘤細胞的生長，減緩了大鼠肺癌的增殖；然而，愷他命的抗腫瘤治療潛力仍需要進一步的研究來證實。

參考文獻：限於篇幅，若需參考文獻詳細內容請與作者聯繫