

抗結核藥物的藥物治療濃度監測

萬芳醫院胸腔內科主任／台北醫學大學醫學院 教授
李枝新醫師

藥物治療濃度監測，是用實驗室的方法偵測藥物在血中的濃度，並經過判讀之後，用來修正藥物的劑量，使藥物的藥物血中濃度維持在一個理想的治療區間內，以確保足夠的藥物療效，同時減少藥物過量造成的不良反應的風險。然而，治療濃度監測並不適用於所有的藥物，也不是每一個病人都需要藥物治療濃度監測¹。

適用藥物治療濃度監測的臨床場景

什麼樣的藥物比較適合做藥物治療濃度監測呢？首先，這個藥物的藥物動力學，應該有比較明顯的個體化差異，不論是在吸收、分佈、代謝、或是排除的階段，它在不同的個體間，有較大的差異，從而導致藥物的血中濃度有比較大的變化量，而且其血中濃度不容易透過個體的一些臨床特徵來預測以達到理想的藥物血中濃度。此外，如果藥物毒性劑量跟它的療效之間的差距較窄，用藥必需要維持在一個比較小的區間；不能為了確保療效，而任意使用很高的劑量，這可能導致嚴重的藥物毒性；或者是為了避免藥物副作用而任意減少劑量，反而導致藥物未能達到預期

的療效。對於上述的藥物，如果我們想要得到比較良好的藥效，又要同時避免藥物的副作用，就應考慮使用藥物治療濃度監測。

現今的臨床講究實證醫學，藥物上市之前，需要進行藥物動力學實驗，並依據臨床試驗的結果制定藥物的劑量建議，依據藥物仿單上的劑量建議，通常可以在可接受的毒性風險下，達到藥物預期的療效。但是這些建立劑量建議的新藥臨床試驗，收案時通常會排除特殊的族群，或是限制有特定器官功能障礙的個案，不能加入新藥實驗。因此對於孩童、孕婦、或是特別年長的族群，體重特別輕或是特別重的個案，有肝、腎、或是消化道疾病的病人，可能不符合新藥臨床試驗的藥物動力學觀察到的藥物代謝情形，因而無法依一般劑量建議達到理想的療效與安全性。對於這些個案，藥物治療濃度監測，可以彌補這一方面的不足，給予個別化的劑量最佳化，達到精準醫療的效果。

要發揮藥物治療濃度監測的效益，還需要這個藥物在人體的藥物動力學特

性是相對穩定的，經過劑量調整之後，可以維持相當長的一段時間，都可以穩定的達到良好的藥物血中濃度。另外，藥物血中濃度檢測比較適合需長時間使用同一種藥物的臨床場景，短期的藥物使用，可能無法即時調整藥物劑量，因而限制了藥物治療濃度監測的效益

抗結核治療為什麼需要藥物治療濃度監測

為了避免治療中篩選出基因突變的抗藥菌株，抗結核治療需要同時使用多種抗生素；另一方面，為了徹底殺死處於休眠狀態的結核菌，避免後續疾病復發，抗結核治療的時間通常需要持續至少六個月的時間。併用多種藥物，增加了藥物不良反應的風險，也可能造成複雜的藥物交互作用，而治療反應是復合處方的整體臨床治療結果，很難去評斷單一藥物的療效是否足夠。特別是因為抗藥性細菌感染或是對一線藥物副作用而需要使用二線藥物的處方時，在藥物選擇受限而且預期藥物毒性較高的情形下，藥物治療濃度監測更顯現出其臨床的重要性，有助於確保治療的療效和安全性。

為了縮短抗結核治療的療程，目前有多種新藥上市，其除菌力優於傳統抗結核藥物，臨床試驗證實能在更短的療程徹底清除結核菌，但是

新藥例如 delamanid 和 bedaquiline，或是老藥新用的 clofazimine，均和 fluoroquinolones 一樣，有增加心臟搏動時 QT 間距的風險，因而增加致死性心率不整的風險，而同時使用多種會增加 QT 間距的藥物，對 QT 的影響會產生疊加的效果，嚴重的 QT 間距延長 (QTc 超過 500 毫秒)，可能引發多形式心室性心律不整 (Torsade de pointes)，使病人猝死的風險大大增加。除了使用新藥之外，短程處方的其中一種策略是提高 fluoroquinolones 的劑量，以達到較好的除菌力，例如 moxifloxacin 的傳統標準劑量為每日 400mg，而在短程治療處方中，其建議劑量為 800mg，而 moxifloxacin 同時也有延長 QT 間距的作用，並會隨 moxifloxacin 的藥物血中濃度上升而增加²。因此，更高劑量的 moxifloxacin 也伴隨更高的 QT 間距延長風險。

由於年輕族群的基礎 QT 間距長度較短，發生心率不整的風險較低，同時使用多種可能增加 QT 間距的藥物也較不會造成嚴重的 QT 間距延長，但是基礎 QT 間距會隨著年齡增加而逐漸延長。在年長族群，特別是有心血管疾病的個案，對於使用可能延長 QT 間距的抗結核藥物，就需要特別的密切監測³。藥物治療濃度監測，對於 QT 間距延長的個案，也有助於了解個別藥

物是否處於良好的血中濃度區間，可以調整個別化的最佳藥物劑量。

此外，結核病常用的二線藥物，包括 aminoglycoside 與 linezolid，其不良反應發生的風險，也與血中濃度相關⁴，如果能運用治療藥物濃度監測，依病人的藥物血中濃度修正劑量，可以延緩不良反應的發生，使病人有更高的機會安全地完成抗結核藥物的療程。

台灣目前的抗結核藥物治療濃度監測現況

雖然抗結核藥物治療濃度監測有上述的優點，但是絕大多數的抗結核藥物都沒有商用的檢測套件，可以方便的進行血中濃度檢測，如果要系統性的進行抗結核藥物的血中濃度檢測，最常用的方法是使用高效液態層析結合質譜儀分析，這需要昂貴的實驗室設備，並需要逐一開發各個藥物的實驗室檢測標準流程，並制定相關的品管規範以建構抗結核藥物的治療濃度監測系統，因此需要投入相當多的資源與經費以維持實驗室的運轉；同時也需要有經驗的技術和實驗室品管人員，才能確保檢測的正確性與實效性。因此抗結核藥物的治療濃度監測在全球並不普遍，以臨床服務為導向的治療濃度監測更是稀少。

台灣的結核病發生率正在快速的逐年下降，但是台灣的結核病病人不同於全球大部分的國家，我們的結核病病人以高齡病人為主，有超過一半以上的病人年齡大於65歲，也因此抗結核治療的過程中發生不良反應的風險較高。台灣的抗藥結核病治療團隊，在疾病管制署的支持下，自2018年以導向式臨床研究的方式，以高效液態層析結合質譜儀的方式，開發並確保重要抗結核藥物的血中濃度檢測方法，逐步完善抗結核藥物的治療濃度監測架構⁵，目前由萬芳醫院提供全國抗藥結核病的治療濃度監測服務，常規提供 linezolid，moxifloxacin，levofloxacin，cycloserine 及 kanamycin 的血中濃度檢測，檢測結果由臨床藥師提供藥物劑量的建議，供臨床醫師參考。對於血中濃度沒有落在預期的治療區間的個案，也會建議在調整藥物劑量之後，再次追蹤血中濃度檢測。目前的送檢數量與再次檢測的比率，均有逐漸成長，團隊也會視臨床需要，逐步開發新的藥物檢測項目。

結論

每個病人對於抗結核藥物的吸收、代謝存在個體差異，同時使用多重藥物也可能因為藥物交互作用而影響個別的血中濃度，理想的藥物血中濃度與藥物的療效和發生不良反應的

風險息息相關，抗結核藥物的治療濃度監測能提供臨床醫師十分寶貴的資訊，幫助醫師給予病人最恰當的劑量，以確保療效，並提高藥物安全。持續累積抗結核藥物治療濃度檢測的經驗，有助於提升國內結核病治療的品質，若能設計適當的研究題目，也可以做為藥物安全相關研究的寶貴資源。

參考資料

1. Buclin T, Thoma Y, Widmer N, et al. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Front Pharmacol* 2020; 11: 177.
2. Taubel J, Ferber G, Lorch U, Batchvarov V, Savelieva I, Camm AJ. Thorough QT study of the effect of oral moxifloxacin on QTc interval in the fed and fasted state in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77(1): 170-9.
3. Ju KS, Lee RG, Lin HC, et al. Serial electrocardiogram recordings revealed a high prevalence of QT interval prolongation in patients with tuberculosis receiving fluoroquinolones. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2023.
4. Lin HC, Yu MC, Putri DU, Tsai YS, Chen JH, Lee CH. Minimizing nephrotoxicity during multidrug-resistant tuberculosis treatment by the stepwise de-escalation of second-line injectables dosing intervals. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(5): 752-4.
5. Brahmadhi A, Chen MX, Wang SY, et al. Determination of fluoroquinolones in dried plasma spots by using microwave-assisted extraction coupled to ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for therapeutic drug monitoring. *J Pharm Biomed Anal* 2021; 195: 113821.

