

淺談抗結核病藥物之藥物血中濃度監測

臺北市立萬芳醫院 藥劑部 彭筠婷 藥師、李文珍 藥師

結核病是一種古老的傳染性疾病，由結核分枝桿菌所引起，其特性頑固難治需長期奮戰，不但要併用多種藥物，治療時程更長達6個月至2年不等。但只要給予適當的抗結核藥物治療，幾乎可以百分之百痊癒。結核病的用藥原則包含：(1) 選用多種且足夠劑量的抗結核病藥物；(2) 服用足夠長時間的療程。漫長的抗結核藥物治療過程，投藥策略會受到體內結核菌量、結核菌對藥物的反應、病人服用藥物是否出現不良反應等而有所異動。為了增加治療成功率並降低藥物不良反應所造成的傷害，抗結核藥物治療期間需要病人與醫療照護團隊通力合作，確保病人不漏服用藥物，定期接受追蹤檢查，以即時評估臨床反應與治療成效、及早發現並處理藥物的不良反應為照護目標。

病人接受結核病藥物，多項因素可能改變藥品在體內的變化，並反應於血中測得之藥物濃度。當藥物血中濃度與治療效果或副作用的關聯性被建立時，則可運用血中藥物濃度監測值來調整藥品劑量，找出更適切的治療方針，朝向用藥個人化、精準化。

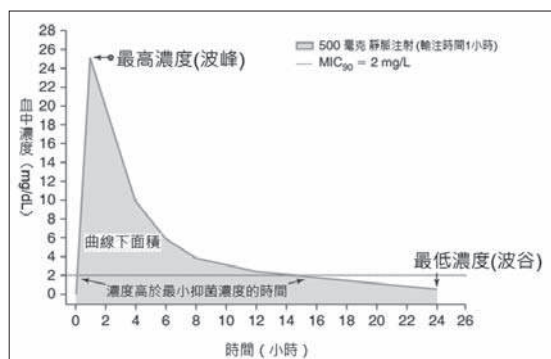
藥物在體內的旅行過程及藥物對結核病菌株的影響

結核病的治療藥物均有明確初始劑量建議，針對肝、腎功能異常族群，多數藥物也有調整原則可依循。然而，不同病人服用相同的藥物劑量，我們就能確保大家都有相同的治療效果與用藥安全嗎？答案是不能！試想投與相同劑量給身高、體型差甚遠的兩位病人時，因他們體質與體內的組成比例有差異，可想而知，彼此治療效果與副作用發生的狀況會有很高的機會是不一致的。

藥品在體內的運作機制相當複雜，腸道的消化吸收狀態、肌肉注射藥物吸收比例、藥物在感染部位的穿透能力、不同給藥方式的吸收效果、病人體內血中白蛋白質量與病人本身的代謝能力等，些微的不同都有機會影響藥品在人體內的血中濃度。例如，常見的結核病用藥 isoniazid 及 rifampin，在飯前服藥血中濃度會比飯後服用稍高，但腸胃道的不良反應也因此而顯著提高；當病人腎功能變差，將影響 pyrazinamide 排除速率。此外，藥物與藥物間的交互作用或食物與藥品的交互作用，亦可能改變

藥物血中濃度，影響治療效果或副作用發生的可能性。

瞭解抗結核藥物如何對抗結核菌有助於擬定最佳的投藥策略。抗結核菌用藥與常見一般血壓藥或血糖藥最大的差別在於藥物投予目的在於能殺死或抑制結核菌之生長或複製，而非作用於人體。一般而言，抗微生物製劑殺菌或抑菌的特性主要可分成時間依賴型 (time-dependent) 及濃度依賴型 (dose-dependent) 特性。時間依賴型藥物之藥物血中濃度高於最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 的時間越長，則療效越好；濃度依賴型藥物給較高的劑量、曲線下的面積 (area under the curve, AUC) 越大，治療效果越好。以結核病治療藥



- ▲ 常見抗生素藥物動力學與最小抑菌濃度 (MIC) 與藥效學之關聯性
(修改自: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antiinfective Agents. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition)

品 kanamycin 與 amikacin 為例，此兩種藥屬於氨基糖苷類 (aminoglycoside)，為濃度依賴型、殺菌型的抗生素，在抗生素停止給予時仍有抑菌效果的後抗生素效益。綜合前述，kanamycin 及 amikacin 於結核病治療主要以單次給高劑量給予，並建議於藥物達血中濃度達穩定時，抽其血液濃度最高及最低值。

安全有效的用藥策略 ——藥物血中濃度監測

病人個體於藥品的吸收、分布、代謝、排除特性的差異，其他藥物、食物與結核病藥物的交互作用，都可能影響治療。當臨床反應無法精準預測疾病治療狀態，又無其他替代指標能有效評估藥物使用療效與安全性時，監測藥品血中濃度是直接的方法之一。以結核病這類需要長期用藥治療疾病，讓病人藥物血中濃度維持在一定目標範圍內，避免濃度過高增加潛在毒性或副作用發生的可能性，是需要被重視的問題。

執行藥物血中濃度監測需注意事項

在執行藥物血中濃度監測時，要確保體內藥物濃度處於穩定的狀態下再執行，才能更準確的反應實際且長期的使用狀況。一般來說，給予藥物三到五個半衰期的時間以上，藥物濃度在體內的波動將趨於穩定，此時為監測藥物血中濃度的最佳時機。藥物投予後經過吸

收、分佈、代謝、排除的過程，濃度最低值（波谷值）一般會出現在下次給藥前的30分鐘，而濃度最高值（波峰值）依據藥品特性會有所差異，通常會落在給藥後的30分鐘到兩小時之間。藥物血中濃度檢測結果合併臨床評估是擬定合適藥物劑量並制定治療方針的重要參考依據。由此可見，正確時間點服藥及正確的採血時間點相當重要。

藥物血中濃度監測於 結核病治療之臨床應用

部分結核病用藥之血中濃度與治療效果或副作用的關聯性仍待建立。以目前臨床常執行藥物血中濃度監測之二線抗結核病用藥 kanamycin 及 amikacin 為例，針劑注射後約一小時達到血中濃度最高值，臨床建議藉由監測血中濃度最高值（波峰值）來確認目前使用劑量的療效；kanamycin 及 amikacin 之腎毒性與不可逆耳毒性的風險與血中最低濃度（波谷值）相關，因此監測給藥前血中濃度成為避免毒性發生的重要參考依據。而另一種抗藥性結核治療藥物 linezolid，已有多篇研究顯示當血中最低值濃度（波谷值）超過 2 mg/L 時，其骨髓毒性的發生比率會顯著增加，因此監測 linezolid 血中濃度來評估藥品劑量的合理使用就顯得更為重要。

結語

結核病藥物之血中濃度監測以需要長期治療的觀點有其必要性。在臨床上有有效結合藥物特性、知悉潛在併用藥物或其他因素所造成的影響、知曉血中濃度結果評估及運用、瞭解病人臨床反應並進行全面性的評估，並搭配藥物血中濃度監測，制定出個人化的治療方案，期待以此策略提升臨床人員對於結核病治療有效性的掌握度，並使病人服藥安全性更有保障。

參考文獻

1. 結核病診治指引 第六版 . 衛生福利部疾病管制署 2017
2. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, PA :Elsevier, 2020
3. Sturkenboom, M. G. G., Märtson, A. G., Svensson, E. M., Sloan, D. J., Dooley, K. E., van den Elsen, S. H. J., Denti, P., Peloquin, C. A., Aarnoutse, R. E., & Alffenaar, J. W. C.. Population Pharmacokinetics and Bayesian Dose Adjustment to Advance TDM of Anti-TB Drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 60(6), 685–710 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40262-021-00997-0>