



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：璩大成

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

111 年 12 月第 212 期

本期專題

1. 對非類固醇消炎止痛藥過敏者之止痛藥選擇策略
2. 新藥介紹：finerenone (Kerendia®)

對非類固醇消炎止痛藥過敏者之止痛藥選擇策略

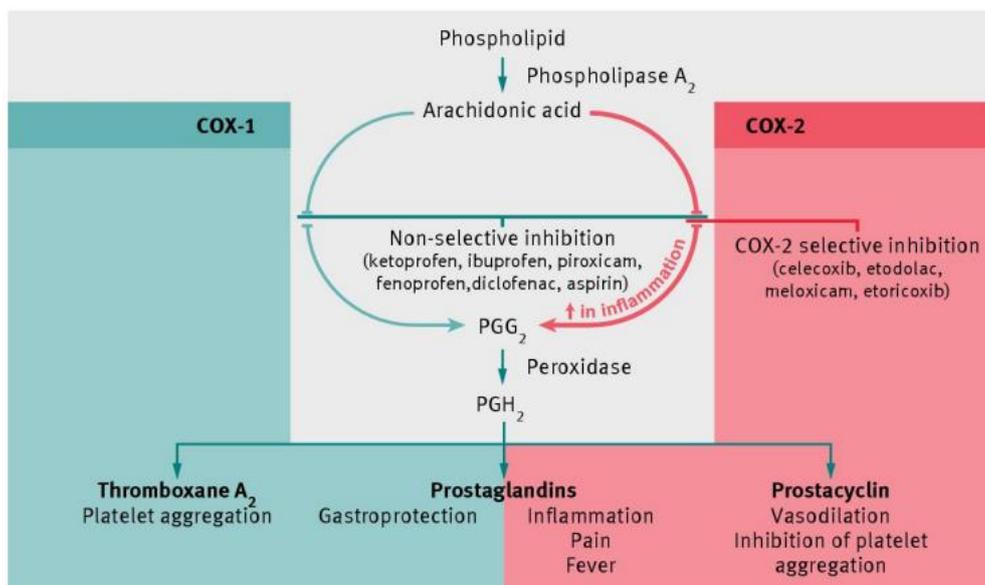
撰稿：林佳慧總藥師；校稿：余芝瑤藥師

藥師在臨床上常遇到病人、家屬或其他醫療人員詢問病患對某一個或多個非類固醇消炎止痛藥過敏，是否可以服用現在開立的非類固醇消炎止痛藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。因此整理相關文獻，針對非類固醇消炎止痛藥過敏病患之藥物選擇建議，從背景知識、評估原則、特殊考量到總結，提供給醫療人員參考。

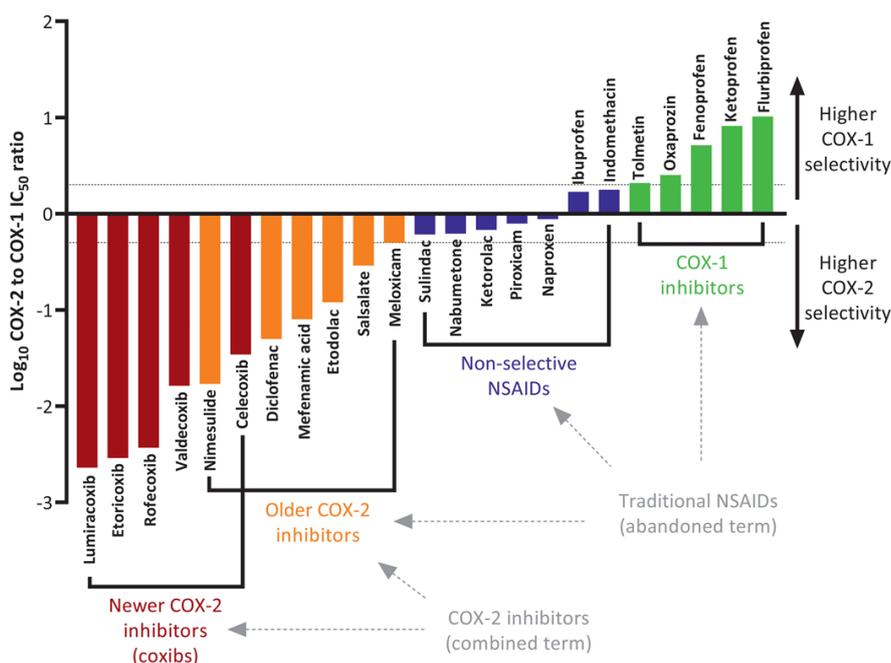
壹、背景知識-非類固醇消炎止痛藥分類

花生四烯酸 (arachidonic acid) 是人體的必需脂肪酸，而非類固醇消炎止痛藥用於止痛、退燒或抗發炎的機轉，是經由抑制它的代謝酶 cyclooxygenase (簡稱 COX，有 COX-1、COX-2 兩種)，進而影響花生四烯酸被催化成前列腺素 (prostaglandins)、前列環素 (prostacyclins) 及血栓素 (thromboxanes)。COX-1 存在身體各種組織中，經由荷爾蒙或生長因子刺激而產生，負責維持細胞的正常生理功能，如在胃中保護胃黏膜不受胃酸侵蝕、促進血小板凝集進而幫助凝血等。COX-2 則是在細胞激素 (cytokines) 及發炎反應產物等刺激下生成，產生發炎反應症狀 (如發燒、疼痛)、血管擴張、抑制血小板凝集等¹ (圖一)。因此病患服用非類固醇消炎止痛藥產生之抗炎效果主要是利用其抑制 COX-2 的結果，若同時阻斷 COX-1，可能因為破壞了正常的生理活動，進而有胃潰瘍、氣管收縮等副作用，針對心血管風險高之病患，則須注意若服用選擇性 COX-2 抑制效果高之非類固醇消炎止痛藥可能增加其血栓風險^{1,2}。

了解非類固醇消炎止痛藥對COX-1與COX-2選擇性高低，可以間接預測可能之副作用，除了 celecoxib、etoricoxib 等 coxibs 類藥物屬於 COX-2 高度選擇性抑制劑較廣為人知，其他常見的傳統非類固醇消炎止痛藥則較難區分，因此研究提出利用 COX-2 的半抑制濃度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 與 COX-1 的 IC₅₀ 之二者比值作為參考依據，IC₅₀ 代表酵素活性被抑制達 50% 程度時，所需之藥物濃度，圖二為 COX-2 的 IC₅₀/COX-1 的 IC₅₀ 之比值取對數，近年來上市的 COX-2 高度選擇性抑制劑，其比值約為 0.1 到 0.01，取對數後為 -1 到 -2，相反的，取對數後之數字越大表示有越高之 COX-1 選擇性，因此非類固醇消炎止痛藥大致可依抑制酵素活性程度及藥物化學結構區分為 COX-1 抑制劑、非選擇性抑制劑、COX-2 抑制劑^{2,3} (表一)。



圖一、COX-1 在體內之正常生理活動與經刺激誘發 COX-2 在體內之發炎反應¹。



圖二、非類固醇消炎止痛藥之 COX-1 與 COX-2 選擇性分類。刻度 0 以上的虛線表示藥物對 COX-1 具有 2 倍抑制效果；刻度 0 以下的虛線表示藥物對 COX-2 具有 2 倍抑制效果²。

表一、傳統非類固醇消炎止痛藥的化學結構與 COX 選擇性分類^{2,3}

化學結構	藥物	COX 選擇性		
		COX-1 抑制劑	非選擇性抑制劑	COX-2 抑制劑
Salicylic acid	Salsalate			
Propionic acid	Flurbiprofen			
	Ketoprofen			
	Fenoprofen			
	Oxaprozin			
	Ibuprofen			
	Naproxen			
Acetic acid	Tolmetin			
	Indomethacin			
	Ketorolac			
	Nabumetone			
	Sulindac			
	Etodolac			
	Diclofenac*			
Anthranilic acid	Mefenamic acid			
Enolic acid	Piroxicam			
	Meloxicam			

*部分研究認為高劑量 diclofenac (≥150 mg daily) 會造成潰瘍，因此將 diclofenac 歸類為非選擇性抑制劑或 COX-1 抑制劑^{4,5}

貳、評估病患非類固醇消炎止痛藥的過敏類型和處理方式

常見造成過敏反應藥物，以抗生素最多，aspirin 與非類固醇消炎止痛藥次之，發生率約 1-3%，若病患本身為慢性鼻竇炎、氣喘或慢性蕁麻疹患者，則高達 20-30%³。NSAIDs 誘發之過敏反應通常在服藥幾小時內發生，依發生症狀可以分為 NSAID 惡化之呼吸道疾病 (NSAID-exacerbated respiratory disease, NERD)、NSAID 惡化之蕁麻疹/血管性水腫 (NSAID-exacerbated urticaria/angioedema, NECD)、NSAID 誘發之蕁麻疹/血管性水腫 (NSAID-induced urticaria/angioedema, NIUA) 與單一 NSAID 誘發之蕁麻疹/血管性水腫或過敏性休克 (single NSAID-induced urticaria/angioedema, anaphylaxis, or both, SNIUAA)³，各類的表現症狀、現有疾病、可能機轉、建議可使用的非類固醇消炎止痛藥也不同 (表二)。

當病患過敏表現為呼吸道相關症狀，可能是經由 COX-1 抑制而誘發，因此對同為抑制 COX-1 之藥物會產生交叉反應 (cross-reactive)，例如某些 NERD 或 NECD 病患對高劑量 acetaminophen (1000 mg) 也會產生相同過敏反應，因為 acetaminophen 屬於弱效 COX-1 抑制劑^{4,6}，建議優先使用對 COX-2 高度選擇性抑制劑，也就是 coxibs 類藥物，包含 celecoxib、rofecoxib 與 etoricoxib 等，若不適用 coxibs 類藥物，則可以根據表一使用選擇性 COX-2 抑制劑。當病患過敏表現為皮膚相關症狀，需區分是 NECD、NIUA 或 SINUAA，若病患是慢性

蕁麻疹患者，則為 NECD，可能是經由 COX-1 抑制而誘發，建議優先使用 coxibs 類藥物；若病患非慢性蕁麻疹患者，則須確認是否對一種以上非類固醇消炎止痛藥過敏，若對不同化學結構之非類固醇消炎止痛藥皆曾發生過敏，則為 NIUA，NSAIDs 建議優先使用 coxibs 類藥物，若只對一種非類固醇消炎止痛藥過敏，可以考慮使用不同化學結構之非類固醇消炎止痛藥³。

表二、Aspirin 與非類固醇消炎止痛藥誘發之過敏反應分類³

過敏反應種類	臨床表現	現有疾病	可能機轉	建議的 NSAIDs
NSAID 惡化之呼吸道疾病 (NSAID-exacerbated respiratory disease, NERD)	呼吸道	氣喘/ 慢性鼻竇炎	抑制 COX-1	選擇性 COX-2 抑制劑
NSAID 惡化之蕁麻疹/血管性水腫 (NSAID- exacerbated urticaria/angioedema, NECD)	皮膚	慢性蕁麻疹	抑制 COX-1	選擇性 COX-2 抑制劑
NSAID 誘發之蕁麻疹/血管性水腫 (NSAID-induced urticaria/angioedema, NIUA)	皮膚	無或異位性 體質	可能是抑制 COX-1	選擇性 COX-2 抑制劑
單一 NSAID 誘發之蕁麻疹/血管性水腫或過敏性 休克 (Single NSAID-induced urticaria/angioedema, anaphylaxis, or both, SNIUAA)	皮膚/ 過敏性休克	無	誘發 IgE	不同化學結構

參、特殊考量-在服用抗組織胺藥下，慢性蕁麻疹病患能併用曾經發生過敏反應之非類固醇消炎止痛藥

國際慢性蕁麻疹指引 (EAACI/GA π LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline) 建議病患須避免使用非類固醇消炎止痛藥⁷，但是對於此類患者來說，要完全限制不使用 COX-1 抑制劑是困難的。因此有文獻針對服用抗組織胺藥 (H₁-antihistamines) 之穩定慢性蕁麻疹患者設計交叉試驗研究，研究對象皆為曾發生過非類固醇消炎止痛藥過敏反應，將研究對象分為兩組，A 組在停用抗組織胺藥下，服用曾發生過敏反應之非類固醇消炎止痛藥，若為陽性 (也就是出現過敏反應)，再測試服用抗組織胺藥下，併用曾發生過敏反應之非類固醇消炎止痛藥；B 組在服用抗組織胺藥下，併用曾發生過敏反應之非類固醇消炎止痛藥，若為陰性 (也就是沒有出現過敏反應)，再測試停用抗組織胺藥下，服用曾發生過敏反應之非類固醇消炎止痛藥；若 A 組第一次測試為陰性或 B 組第一次測試為陽性則停止再測試步驟⁴。

研究收納 121 人，最終結果有 96 人在停用抗組織胺藥下，服用曾發生過敏反應之非類固醇消炎止痛藥仍再出現過敏反應，其中 75% 患者在服用抗組織胺藥下是可以耐受曾發生過敏反應之非類固醇消炎止痛藥，若將使用的非類固醇消炎止痛藥分為強效 COX-1 抑制劑 (aspirin、ibuprofen 和 diclofenac)、弱效 COX-1 抑制劑 (acetaminophen、meloxicam 和 nimesulide)、選擇性 COX-2 抑制劑 (celecoxib、etoricoxib)，在服用抗組織胺藥下，病患對強效 COX-1 抑制劑之耐受確實較差⁴ (表三)。

表三、在服用抗組織胺藥下，慢性蕁麻疹病患併用曾經發生過敏反應之非類固醇消炎止痛藥後出現過敏反應比例，以非類固醇消炎止痛藥對 COX 選擇性為分組依據⁴。

	併用抗組織胺藥與非類固醇消炎止痛藥人數 (n = 99)	出現過敏反應: 24 (24.2%)	未出現過敏反應: 75 (75.7%)
強效 COX-1 抑制劑 (n = 76)			
Acetylsalicylic acid (1000 mg)	15	3	12
Ibuprofen (1000 mg)	27	7	20
Diclofenac (150 mg)	34	11	23
弱效 COX-1 抑制劑 (n = 20)			
Acetaminophen (1000 mg)	2	0	2
Meloxicam (15 mg)	9	1	8
Nimesulide (175 mg)	9	1	8
選擇性 COX-2 抑制劑 (n = 3)			
Celecoxib (300 mg)	1	0	1
Etoricoxib (105 mg)	2	1	1

*此研究之非類固醇消炎止痛藥分類與表一不同，且此篇研究未提及分類之依據或出處。

肆、總結-醫療人員對非類固醇消炎止痛藥過敏病患之藥物選擇建議

當病患向醫療人員表示曾經對非類固醇消炎止痛藥過敏，建議醫療人員需反問病患下列問題：(1) 過敏反應是呼吸道相關症狀、蕁麻疹/血管性水腫或過敏性休克；(2) 現有疾病是否有慢性鼻竇炎、氣喘或慢性蕁麻疹；(3) 曾經發生過敏的非類固醇消炎止痛藥之品項與數量（一種或多種）。依照病患的回答，評估病患之非類固醇消炎止痛藥過敏類型，再依照過敏類型建議合適之非類固醇消炎止痛藥。若病患本身是慢性蕁麻疹患者，且因疾病狀態需要使用曾經引發過敏反應之非類固醇消炎止痛藥，則在併用抗組織胺藥物下，可嘗試使用。

伍、參考資料

1. Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ*. 2013;346:f3195.
2. Bonnesen K, Schmidt M. Recategorization of non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to clinical relevance: abandoning the traditional NSAID terminology. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(11):1705-1707.
3. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(2):245-251.
4. Sánchez J, Diez S, Cardona R. Clinical control of CSU with antihistamines allows for tolerance of NSAID-exacerbated cutaneous disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(10):3577-3583.
5. Altman R, Bosch B, Brune K, et al. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac

- products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015;75(8), 859-877.
6. Settiane RA, Schrank PJ, Simon RA, et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1995;96(4):480-485.
 7. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-766.

新藥介紹：finerenone (Kerendia®)

撰稿：林婉蓉藥師；校稿：林勵之總藥師

壹、前言

糖尿病在全世界是導致慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 和末期腎臟病 (end-stage kidney disease, ESKD) 的主要原因。大約 40% 的糖尿病患會出現糖尿病腎病變 (diabetic kidney disease, DKD)¹。在 ESKD 的患者中 DKD 就佔了 50%²，造成很大的經濟及社會負擔。

糖尿病和 CKD 共病症的患者應接受整體性的治療，包括生活型態的調整 (健康的飲食、運動、戒菸及減重)，控制血壓、血糖及血脂，以降低腎臟病的進展和心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的風險。KDIGO (The Kidney Disease Improving Global Outcomes) 指引建議對第一型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D) 患者以胰島素作為控制血糖的基礎；而對第二型糖尿病 (type 2 diabetes, T2D) 患者，第一線藥物建議使用 metformin 加上鈉-葡萄糖共同輸送器 2 抑制劑 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i) 治療。對於大多數高血脂患者，建議使用中高強度的 statin 藥物治療，並於高風險心血管疾病患者使用抗血小板藥物。KDIGO 指引建議合併有高血壓及白蛋白尿患者，使用腎素-血管收縮素系統抑制劑 (renin angiotensin system inhibitor, RASi)，第一線藥物建議血管收縮素轉化抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi) 或是血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker, ARB)，使用後可逐漸調整到最大可耐受劑量。於血壓正常合併有白蛋白尿的患者，可以考慮使用 ACEi 或 ARB 治療^{3,4}。

2022 年 KDIGO 在 CKD 合併糖尿病患者的臨床治療指引修訂，建議在慢性腎臟病 (eGFR ≥ 25 ml/min/1.73 m²)、血清鉀離子濃度正常、經治療後仍持續有白蛋白尿 (已使用最大劑量 RASi) 的 T2D 患者，可使用有腎臟和心血管好處的非類固醇類礦物皮質素受體拮抗劑 (nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, ns-MRA)⁴。Finerenone 是目前唯一具有臨床腎臟和心血管益處的 ns-MRA。本篇將針對 finerenone 的治療機轉、適應症、交互作用、副作用等相關資訊進行介紹。

貳、機轉與適應症

Finerenone 為一非類固醇類選擇性礦物皮質素受體拮抗劑。礦物皮質素受體 (mineralocorticoid receptor, MR) 可被醛固酮 (aldosterone) 及皮質醇 (cortisol) 活化並調節下游基因轉錄。MR 過度活化會促成腎臟、血管、心臟發炎和纖維化反應，最終會使器官損傷，導致心腎疾病的進展⁵。Finerenone 可阻斷經由 MR 所調節的鈉再吸收，並阻斷在上皮組織 (例如：腎臟) 及非上皮組織 (例如：心臟和血管) 的礦物皮質素受體的過度活化，抑制後續的纖維化及發炎反應⁶。Finerenone 對於 MR 有高效力和選擇性，並且對於雄性素 (androgen)、黃體素 (progesterone)、雌激素 (estrogen) 及糖皮質素受體 (glucocorticoid receptors) 沒有顯著的親和力或活性，不會產生男性女乳症、月經不調及勃起功能障礙的副作用⁷。

Finerenone 用於治療第二型糖尿病相關的慢性腎臟病病人，可減緩腎絲球過濾率

(estimated glomerular filtration rate, eGFR) 持續下降、降低末期腎臟病、降低心血管疾病導致的死亡、非致命性心肌梗塞與因心臟衰竭導致住院的風險⁶。本藥品在 2022 年 7 月已在臺灣核准上市。

參、藥物動力學

Finerenone 經口服後生體可用率為 44%，給藥後達最大藥物濃度的時間 (time to peak concentration, Tmax) 為 0.5-1.25 小時。與高脂食物及高熱量食物併服給藥不影響藥物的 AUC (area under the curve)^{6,8}。

在給藥 2 天後可達穩定血中濃度。藥物穩定狀態的分布體積 (volume of distribution at steady-state, Vss) 約為 52.6 公升。體外試驗的結果顯示，finerenone 與血漿蛋白的結合率為 92%，主要與血清白蛋白 (albumin) 結合^{6,8}。

Finerenone 主要經由 CYP3A4 (90%) 代謝，較少部分由 CYP2C8 (90%) 代謝為無活性代謝物^{6,8}。

約 80% 的給藥量經由腎臟從尿液 (< 1% 原型藥) 排除，20% 經由糞便 (< 0.2% 原型藥) 排除。Finerenone 的終端半衰期約為 2-3 小時，全身血液清除率約為 25L/h^{6,8}。

肆、用法用量

在開始使用 finerenone 治療前必須先監測血清鉀離子濃度以及 eGFR。若鉀離子濃度大於 5.0 mEq/L，則先暫緩藥物使用。初始劑量依照 eGFR 來決定 (表一)，目標劑量為每天 20mg。在開始治療後 4 周監測血清鉀離子濃度，依照鉀離子濃度範圍決定維持劑量 (表二)。若在初始治療前鉀離子濃度大於 4.8-5.0 mEq/L，可考慮在前 4 周依據臨床判斷及鉀離子水平額外監測鉀離子濃度。調整劑量後 4 周和整個治療期間定期監測鉀離子濃度，並依需求調整維持劑量^{6,8,9}。

對於重度腎功能不全病人 (eGFR < 25 mL/min) 不建議使用。輕度及中度肝功能病人 (Child-Pugh Class A or B) 無須調整劑量，可考慮額外監測血清鉀離子；而重度肝功能不全病人 (Child-Pugh Class C) 避免使用。有腎上腺功能不全 (adrenal insufficiency) 者禁止使用^{6,8,9}。

表一、初始劑量建議⁶

eGFR (mL/min/1.73m ²)	初始劑量
≥ 60	每天一次 20mg
≥ 25 to < 60	每天一次 10mg
< 25	不建議使用

表二、依照血清鉀離子濃度及目前使用劑量調整維持劑量建議⁴

目前血清鉀離子濃度 (mEq/L)	目前 finerenone 劑量	
	每天一次 10mg	每天一次 20mg
≤4.8	增加到每天一次 20mg	維持每天一次 20mg
>4.8-5.5	維持每天一次 10mg	維持每天一次 20mg
>5.5	暫停治療。待血清鉀≤5 mEq/L 再考慮重新使用每天一次 10mg	暫停治療。待血清鉀≤5 mEq/L 再重新使用每天一次 10mg

*若 eGFR 下降超過先前測量的 30%，則維持每天一次 10mg。

伍、交互作用

Finerenone 是 CYP3A4 的受質 (substrate)，並用 CYP3A4 抑制劑及誘導劑會影響藥物 AUC，進而可能增加不良反應或降低療效；此外，finerenone 可能會造成高血鉀，並用減少鉀離子排泄或增加血清鉀離子的藥物必須更頻繁地監測血鉀。

一、強效 CYP3A4 抑制劑

Finerenone 與 CYP3A4 抑制劑並用會增加 finerenone 的 AUC 達>400% (itraconazole)，可能會增加不良反應的風險。Finerenone 與 CYP3A4 抑制劑併用為使用禁忌。避免同時攝取葡萄柚或葡萄柚汁⁶。

二、中效和弱效 CYP3A4 抑制劑

Finerenone 與中效或弱效 CYP3A4 抑制劑並用會增加 finerenone 的 AUC，在開始使用或調整 finerenone/中效或弱效 CYP3A4 抑制劑劑量期間監測血清鉀，並視情況調整 finerenone 的劑量⁶。

三、強效和中效 CYP3A4 誘導劑

Finerenone 與強效或中效 CYP3A4 誘導劑並用會降低 finerenone 的 AUC，這可能會降低 finerenone 的療效，應避免併用⁶。

四、影響血清鉀的藥物

同時使用會增加血清鉀離子的藥物或補充劑需要更頻繁地監測血清鉀離子濃度⁶。

陸、不良反應及副作用

根據 FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetes Kidney Disease) 和 FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease) 臨床試驗的合併數據，發生率在使用 finerenone 組高於安慰劑組的常見不良反應有高血鉀 (14.0%)、低血壓 (4.6%)、低血鈉 (1.3%)，如表三。因高血鉀而停止治療的比例在 finerenone 組及安慰劑組為 (1.7% vs 0.6%)；高血鉀導致住院的比例分別為 0.9% vs 0.2%⁶。

表三、Finerenone 組高於安慰劑組之發生率 $\geq 1\%$ 的不良反應⁶

不良反應	Finerenone N = 6,510 n (%)	安慰劑 N = 6,489 n (%)
高血鉀	912 (14.0)	448 (6.9)
低血壓	302 (4.6)	194 (3.9)
低血鈉	82 (1.3)	47 (0.7)

柒、臨床試驗

藉由 FIDELIO-DKD¹⁰ 及 FIGARO-DKD¹¹ 兩個試驗的臨床證據，2022 年 KDIGO 指引修訂的建議給予高度重視，此二大型臨床試驗探討 finerenone 對患有 T2D 和白蛋白尿患者的心血管和腎臟的影響⁴。

FIDELIO-DKD 是多中心、隨機、雙盲、對照組控制第三期臨床試驗。受試者收案條件為 18 歲以上 T2D 同時合併 CKD 病人，且已經使用最大劑量 RASi，且血清鉀濃度 < 4.8 mmol/L。該試驗 CKD 的定義為 (a) 尿液中白蛋白與肌酸酐比值 (urine albumin to creatinine ratio, UACR) ≥ 30 至 < 300 mg/g 且 eGFR 介於 25-60 ml/min/1.73m² 伴隨有糖尿病視網膜病變 (diabetic retinopathy)，或 (b) UACR ≥ 300 至 ≤ 5000 mg/g 且 eGFR 25-75 ml/min/1.73 m²。將 5,734 位受試者以 1:1 方式分別接受 finerenone 10/20 mg 或是安慰劑。主要結果為腎臟病複合型療效指標，包括腎臟衰竭 (定義為 eGFR < 15 ml/min/1.73 m²、ESKD 需要透析或移植)、eGFR 相對基準值持續下降 40% 以上至少 4 周或腎臟原因導致死亡的複合事件。關鍵次要結果為心血管複合型療效指標，包括心血管死亡、非致死性心肌梗塞、非致死性中風或心衰竭住院的複合事件。結果顯示，在追蹤時間中位數 2.6 年後，使用 finerenone 降低 18% 主要腎臟病複合事件風險 (17.8% vs 21.1%, HR= 0.82 [0.73-0.93], p=0.001)。關鍵次要結果的部分，finerenone 降低 14% 心血管複合事件風險 (13.0% vs 14.8%, HR= 0.86 [0.75-0.99], p=0.03)。副作用在兩組間相似，finerenone 組有較高出現高血鉀的比例 (18.3% vs 9.0%)，但只有少部分因高血鉀而停止試驗 (2.3% vs 0.9%)^{4,10}。

FIGARO-DKD 是多中心、隨機、雙盲、對照組控制第三期臨床試驗。受試者收案條件為 18 歲以上 T2D 同時合併 CKD 病人，且已經使用最大劑量 RASi，且血清鉀濃度 < 4.8 mEq/L。該試驗 CKD 的定義為 (a) UACR ≥ 30 至 < 300 mg/g 且 eGFR 25-90 ml/min/1.73 m²，或 (b) UACR ≥ 300 至 ≤ 5000 mg/g 且 eGFR 至少 ≥ 60 ml/min/1.73 m²。相較於 FIDELIO-DKD 收案更早期 CKD 的病人。將 7437 位受試者以 1:1 方式分別接受 finerenone 10/20 mg 或是安慰劑。主要結果為心血管複合型療效指標，包括心血管死亡、非致死性心肌梗塞、非致死性中風或心衰竭住院的複合事件。次要結果為腎臟病複合型療效指標，包括腎臟衰竭 (定義為 eGFR < 15 ml/min/1.73 m²、ESKD 需要透析或移植)、eGFR 相對基準值持續下降 40% 以上至少 4 周、或腎臟原因導致死亡的複合事件。結果顯示，在追蹤時間中位數 3.4 年後，使用 finerenone 降低 13% 心血管複合事件的風險 (12.4% vs 14.2%, HR= 0.87 [0.76-0.98], p=0.03)。Finerenone 可減少 29% 因心衰竭導致住院的風險 (3.2% vs. 4.4%, HR=0.71 [0.56-0.90])。次要腎臟結果方面，兩組間統計上未達顯著差異 (9.5% vs 10.8%, HR=0.87 [0.76-1.01])。副作用在兩組間相似，finerenone 組有較高比例因高血鉀停止試驗 (1.2% vs 0.4%)^{4,11}。

為了更健全地評估 finerenone 在 T2D 同時合併 CKD 病人中的療效及安全性，FIDELITY¹² 分析來自 FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 試驗的 13,026 名患者，並進行的統合分析。主要

療效結果在心血管複合型療效指標包括心血管死亡、非致死性心肌梗塞、非致死性中風或心衰竭住院的複合事件；腎臟病複合型療效指標包括腎臟衰竭（定義為 eGFR<15 ml/min/1.73 m²、ESKD 需要透析或移植）、eGFR 相對基準值持續下降 57% 以上至少 4 周，或因腎臟原因導致死亡的複合事件。追蹤時間的中位數是 3 年，finerenone 可減少 14% 心血管複合事件風險（HR=0.86 [0.78-0.95], p=0.0018）。在複合腎臟療效指標中，finerenone 可減少 23% 的風險（HR=0.77 [0.67-0.88], p=0.0002），並且減少 20% ESKD 的風險（HR=0.80 [0.64-0.99], p=0.004）。因高血鉀停止試驗的比例在 finerenone 組別較高（1.7% vs 0.6%）^{4,12}。

捌、結論

Finerenone 是第一個被核准用於與 T2D 相關的 CKD 的 ns-MRA，藥物機轉與目前可延緩 CKD 及 CVD 進展的 ACEi、ARB 及 SGLT2i 不同，第三期臨床試驗合併分析顯示，在使用 RASi 最大劑量為基礎治療下，有明顯的心血管與腎臟保護效果。對於有高血鉀風險的患者建議需較頻繁的監測血清鉀，避免相關不良反應。目前 Finerenone（Kerendia[®]）也已獲得其他例如美國 FDA、歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）和日本厚生勞動省（Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare, MHLW）等國家的上市許可。

玖、參考文獻

1. Radica Z. Alicic, Michele T. Rooney, Katherine R. Tuttle. Diabetic Kidney Disease. CJASN 2017;12 (12):2032-2045
2. Uptodate : Treatment of diabetic kidney disease. Available at https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-kidney-disease?search=Treatment%20of%20diabetic%20kidney%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Accessed 09/2022.
3. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. 2020. Available at <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/> Accessed 09/2022.
4. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. 2022. Available at https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf Accessed 09/2022.
5. Palanisamy S, Funes Hernandez M, Chang TI, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Finerenone, a Selective Mineralocorticoid Receptor Antagonist. *Cardiol Ther.* 2022;11(3):337-354.
6. 藥品仿單：KERENDIA (finerenone) tablets for oral use. Available at <https://www.kerendia-us.com/> Assessed 09/2022.
7. Lerma EV, Wilson DJ. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(5):501-513.

8. Uptodate : Finerenone. Available at https://www.uptodate.com/contents/finerenone-drug-information?search=finerenone&source=panel_search_result&selectedTitle=1~5&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1 Accessed 09 /2022.
9. Micromedex : Finerenone. Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/30AB86/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/761F4C/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=finerenone&UserSearchTerm=finerenone&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL# Accessed 09 /2022.
10. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229.
11. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263.
12. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-484.