



### 本院新進藥品介紹—

#### Kerendia<sup>®</sup> (finerenone) 可申達膜衣錠

以往，控制血糖、血壓和阻斷腎素-血管張力素-醛固酮系統 (RAAS) 是糖尿病腎病變 (diabetic kidney disease, DKD) 管理的主要處理措施。近期則有鈉/葡萄糖協同轉運蛋白 2 (sodium/glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制劑的使用獲得證實可進一步減少 DKD 進程，但病人在 DKD 上仍有殘存風險。在 FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease) 試驗裡，Bakris 等人證實 finerenone 對 DKD 管理具有其臨床效益。

Finerenone 是一種礦物皮質素受體阻斷劑 (mineralocorticoids receptor antagonists, MRAs)，由 Bayer 藥廠研發，是第一個被美國食品藥物管理局核准用於患有第二型糖尿病 (T2DM) 的慢性腎臟病 (CKD) 成年病人，可減少持續性腎絲球過濾率 (eGFR) 降低率、末期腎病 (ESKD)、心血管死亡、非致命性心肌梗塞以及因心衰竭住院的風險。

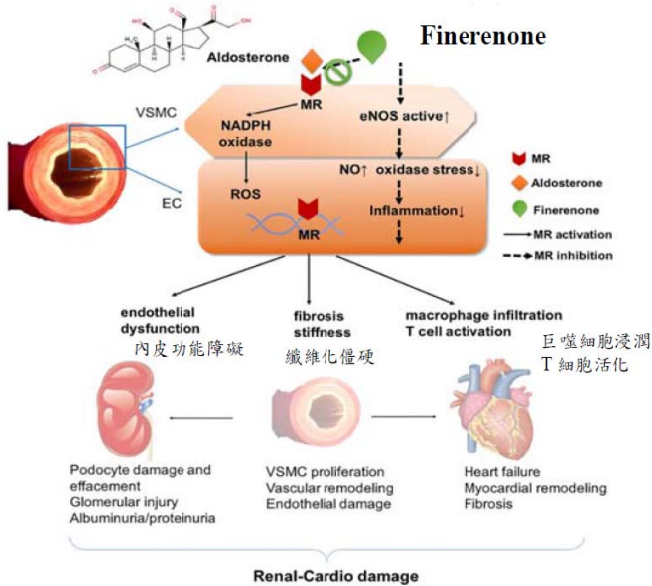
#### 作用機轉

MR (mineralocorticoids receptor) 存在於多種組織細胞包括心肌細胞、血管內皮細胞、血管平滑肌細胞、腎小管上皮細胞和巨噬細胞中，在調節水和平衡鈉離子濃度、血壓和循環中的血量中扮演一個重要的角色，此外，MR 也參與發炎反應，調節細胞激素和發炎介質的表現、活化發炎路徑和發炎細胞浸潤。

MR 過度活化會促進活性氧類 (reactive oxygen species, ROS) 製造，居中調節發炎和纖維化過程，最終導致心肌肥厚和心室重塑 (ventricular remodeling)、腎小球硬化和血管損傷等。因此，阻止 MR 過度活化可能有益於改善目標器官損傷(圖一)<sup>1</sup>。

當糖尿病控制不佳時，腎臟組織產生變化，腎絲球基底膜增厚、硬化，造成腎絲球的膜孔擴張，使白蛋白從尿液中排出，造成腎病變。尿液白蛋白排泄速率正常時，UACR (urine albumin/ creatinine ratio) 正常值為 < 30 mg/g，白蛋白排泄速率持續增加，則 UACR 會增加。

FIDELIO-DKD 及 FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease) 兩個隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗結果皆顯示，相較於安慰劑組，finerenone 組除可顯著降低 UACR 值之外，其它如阻止 eGFR 降低，腎衰竭、心血管死亡、非致命性心肌梗塞、中風和心衰竭住院等亦有顯著的差異<sup>2-3</sup>。



圖一、Mineralocorticoid 受體過度活化導致腎臟心臟損傷的機制。

用法用量

開始使用藥物前，需先測量病人血鉀濃度及估計之腎絲球過濾速率(eGFR)。若病人血鉀濃度 > 5.0 mEq/L，則請勿開始治療。若病人血鉀濃度 ≤ 4.8 mEq/L，可依照表一建議起始劑量開始治療。若病人血清鉀濃度介於 4.8~5.0 mEq/L 之間，可考慮開始治療，但於開始治療 4 週之內應根據病人狀況及血鉀濃度額外進行

血鉀濃度檢驗，並於治療 4 週後測量血鉀濃度，如表二建議調整使用劑量。

表一、依據 eGFR 值，起始劑量使用建議：

eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	起始劑量
≥ 60	20 mg QD
≥ 25 ~ < 60	10 mg QD
< 25	不建議開始治療

表二、依據目前血鉀濃度與使用劑量調整：

		目前 Kerendia <sup>®</sup> 劑量	
		每天 1 次 10 毫克	每天 1 次 20 毫克
目前血鉀濃度 (mEq/L)	≤ 4.8	增加劑量，每天 1 次 20 毫克。*	維持每天 1 次 20 毫克。
	> 4.8 ~ 5.5	維持每天 1 次 10 毫克	維持每天 1 次 20 毫克。
	> 5.5	停止服用 Kerendia <sup>®</sup> 。重新測量血清鉀濃度。如果血清鉀濃度 ≤ 5.0 mEq/L，考慮以每日 1 次 10 毫克重新開始。	處理建議如同左側所示，然重新以每日 1 次 10 毫克開始。

\*若 eGFR 測量相較於前一次降低 30% 以上，則維持 10 毫克劑量。

Finerenone 與其他 MR 相比，因其高度選擇性，所以不良反應發生風險也較低。根據研究，finerenone 發生高血鉀症的風險低於 spironolactone。

糖尿病腎病是末期腎病的主因，同時也會增加心血管疾病和死亡風險，finerenone 可提供心臟及腎臟保護作用，讓糖尿病腎病病人有更多的治療選擇。

參考資料

1) Lv, R., Xu, L., Che, L., Liu, S., Wang, Y., & Dong, B. (2023). Cardiovascular-renal protective effect and molecular mechanism of finerenone in type 2 diabetic mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1125693.

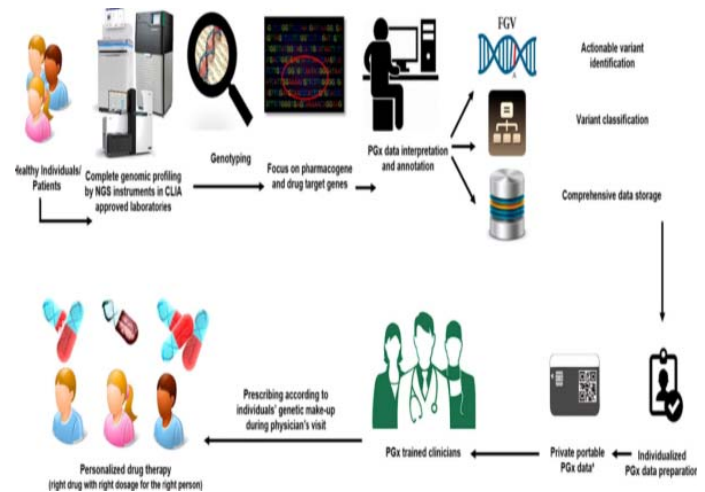
2) Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P. & Filippatos, G. (2020).

Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2219-2229.

3) Pitt, B., Filippatos, G., Agarwal, R., Anker, S. D., Bakris, G. L., Rossing, P., & Ruilope, L. M. (2021). Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 385(24), 2252-2263.

醫藥新知—  
針對預防藥物不良反應執行先制藥物  
基因組學測試具有顯著的臨床效益

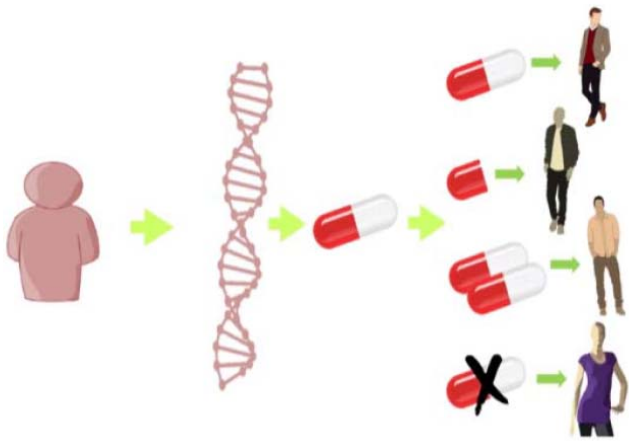
科學家於 2003 年完成人類基因組序列圖後，隨著分子生物技術的進步，近年來已有許多研究證實人類某些基因序列與疾病發生、進程及治療療效有關，同時，也已有幾組基因與藥物結合之藥物基因測試被證明是充分有效的。然而利用這些基因組合進行 pre-emptive genotyping strategy (先制基因分型鑑定策略)<sup>註一</sup>的實際臨床運用效益仍尚不清楚，但在美國已有幾項關於藥物基因學 (pharmacogenomics) 執行之研究調查正在進行。藥物基因學的目標主要是期望能依據病人本身的基因型，量身訂做出最合適的個人化治療方式，並能避免嚴重藥物不良反應發生，使治療效果達最大化。藥物治療的本質是一項藥物在暴露和作用上有很大差異的不穩定自然試驗。



藥物流行病學中最具挑戰的領域之一就是了解為什麼個體對藥物治療的反應不同，無論是有效還是不良反應產生。治療結果存在的差異，通常與病人的健康狀況、疾病進程、嚴重度、藥物處方品質、服藥配合度和個人基因影響。一位遺傳學及基因(含藥物基因學)的重量級遺傳學家-- Peter Goodfellow 指出，平均每種藥物，30% 的治療者對其顯示有益的效果，而 30% 的人則無，10% 的治療者會體驗到藥品副作用，剩餘 30% 的人則因療效不佳或副作用而停止藥物治療。從社會經濟學的角度來看，這是一種資源浪費，並且也可能有 70% 的病人會面臨不良反應的風險。理論上，若能識別能影響藥物吸收、代謝和受體作用的遺傳因素，應該有利於個體化治療，優化療效並減少特定族群的毒性反



應，儘管許多藥物不良反應是可預防的，但部分不良反應則可能受到遺傳因素影響。人們對使用基因組(gene panels) 來治療不同病人群體的藥物選擇及劑量產生了興趣。



於 2023 年，PREPARE 納入近 7000 名成人，在歐洲 7 個國家，28 家醫療院所，針對 12 項來自 DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group) 聯盟建議之基因組進行開放標籤(open-label)、多中心、對照，集群隨機分派 (cluster randomization)，對預防藥物不良反應執行先制藥物基因組學之臨床試驗，試驗

## 專題一

### 本院住院病人常見之藥物交互作用

在藥物治療快速進步的時代，藥物已積極顯著影響患者的健康，除了提高病人的生活質量外，並提供了延長預期壽命的機會。然而，藥物治療本身是一把雙面劍，除上述的好處外，患者亦可能因此產生致命的副作用。

結果納入基因分型組較未納入組，藥物不良反應發生風險明顯比較低 (OR: 0.7, 95% CI: 0.61-0.79;  $p < 0.0001$ )<sup>1</sup>。

這是第一個在歐洲不同醫療保健系統組織和環境下進行的藥物基因組策略臨床使用的可行性和有效性試驗，研究結果支持大規模施行藥物基因組檢測可使病人之藥物治療更加安全。

註一、Pre-emptive genotyping strategy (先制基因分型鑑定策略): 利用基因數據來預測疾病發生風險和併發症，透過使用這些訊息來延緩疾病進程或預防疾病的發生，縮小風險族群範圍後採取干預措施。

## 參考資料

- 1) Swen, J. J., van der Wouden, C. H., Manson, L. E., Abdullah-Koolmees, H., Blagec, K., Blagus, T., & Rodríguez-González, F. J. (2023). A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *The Lancet*, 401(10374), 347-356.

用。藥物交互作用 (Drug –Drug interaction, DDI) 議題在藥事照護上一直是受到關注的問題，因為造成藥物不良事件的重要原因之一就是藥物與藥物間的交互作用。藥物交互作用對治療影響的嚴重程度與藥品本身的毒

性、副作用及有效性有關，特別是一些抗腫瘤藥物、抗生素、抗癲癇藥物、抗凝血劑、口服避孕藥等，症狀可能是輕微而不影響治療，也有可能導致病人住院或死亡。目前有許多電子資料庫可以幫助預測潛在藥物交互作用，使處方者可以更謹慎開立處方，然大多數這些預測性質的交互作用因不見得具臨床相關性，久而久之使得處方者自動忽略這些警示，錯過避免嚴重交互作用的機會。



近期一項納入 15 個關於病人在住院期間因 DDI 引起的臨床明顯不良藥物事件發生率的臨床研究之統合分析結果顯示，雖然潛在藥物交互作用發生率為 64.9 %<sup>1</sup>，但臨床上明顯的 (clinically evident) 包含症狀、徵候及

實驗數據異常如電解質異常、低血糖、出血、肝毒性之 DDI 總發生率為 17.17 %<sup>1</sup>，比過去另一統合分析發生率 9.2% 要高。

本院用藥審查小組於 2023 年 7 月綜整導入 Medi-Span 藥物資料庫至住院端醫令開立檢核，針對藥物交互作用檢核結果進行總體分析及檢討。本次收整資料從 109 年 7 月至 112 年 6 月間，檢核提示總筆數為 228,901 筆，其中列屬於絕對禁忌者計 6,747 筆，經提示後繼續開立率為 93%，交互作用類別如表一所示，供全院臨床科部參考。DDI 仍然是住院病人的重大問題，其盛行率顯著上升。透過調查和解釋交互作用結果，可以避免 DDI 引起的不良事件，希望提高處方者在開藥時進行藥物交互作用審查的重視，以避免發生不適當用藥的風險。

### 參考資料：

- 1) Aksoy, N., & Ozturk, N. (2023). A meta-analysis assessing the prevalence of drug-drug interactions among hospitalized patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

表一、住院病人常見列為絕對禁忌之藥物交互作用組別

組別	藥物 A	藥物 B	風險評級/嚴重性/可靠性	用藥小組會議決議重點
1	抗精神病藥物 (Risperdal <sup>®</sup> 、 Seroquel <sup>®</sup> 、 Epine <sup>®</sup> 、 Utapine <sup>®</sup> 、 Zyprex <sup>®</sup> )	胃腸科用藥 _metoclopramide (Dimotil <sup>®</sup> 、 Primperan <sup>®</sup> )	X / Major / Good	1) 兩者併用時易發生錐體外徑症狀，因此，必要時可以 mosapride (Mopride <sup>®</sup> ) 取代 metoclopramide 2) 本次分析，此類交互作用常見於血液腫瘤科及胸腔內科
2	Ceftriaxone (Sintrix <sup>®</sup> 、Tricef <sup>®</sup> )	含鈣製劑	D / Maior / Fair	因為 ceftriaxone 接觸含鈣溶液有形成沉澱的風險： 1) 【早產兒/新生兒】如果需要或預計需要含鈣靜脈注射液或連續含鈣靜脈注射液，則禁止使用 ceftriaxone。 2) 勿在同一靜脈輸液管或 Y-site 與含鈣溶液（例如 R 或 LR）、產品或連續含鈣輸注液（例如靜脈營養）同時給藥。 3) 非新生兒（年齡>28 天）病人，可以接續使用本品及含鈣溶液，但兩種溶液接續輸注前，輸注管路包括 control bag 由上到下必須以相容的溶液徹底沖洗乾淨。 注意事項：高膽紅素血症 (hyperbilirubinemia) 新生兒禁用本藥，尤其是早產兒(因體內酵素系統尚未成熟)，以免發生膽紅素腦病變。
3	血管擴張劑 -Nitrates	Phosphodiesterase 5 (PDE5) 抑制劑 (Viagra <sup>®</sup> 、 Revatio <sup>®</sup> 、Cialis <sup>®</sup> )	X / Major / Excellent	1) 兩者併用易發生嚴重低血壓之風險，因此，含 sildenafil 成份者須與含 nitrates 成分間隔至少 24 小時，而與 tadalafil 則需間隔 48 小時。 2) 心臟血管外科對高血壓困難控制之病人會予以 Revatio <sup>®</sup> 併用 Sigmart <sup>®</sup> Conxine <sup>®</sup> 、Imdur <sup>®</sup> 、Isormol <sup>®</sup> 、Nitrostat <sup>®</sup> SL、NTG <sup>®</sup> inj.，請醫療人員治療期間需加強病人血壓監測及對病人進行用藥指導
4	CYP3A4 強效抑制劑(Klaricid <sup>®</sup> 、 Klarith <sup>®</sup> 、 Posanol <sup>®</sup> 、 Sporanox <sup>®</sup> 、 Vaway <sup>®</sup> 、 Vfend <sup>®</sup> 、 Voriconazole <sup>®</sup> )	Alprazolam (Xanax <sup>®</sup> )	X / Moderate / Excellent	1) Fluconazole 為中效 CYP3A4 抑制劑，或許可考慮以此替代 voriconazole 或降低 alprazolam 使用劑量及監測副作用。 2) 本次分析，此類交互作用常見於血液腫瘤科及胸腔內科

組別	藥物 A	藥物 B	風險評級/嚴重性/可靠性	用藥小組會議決議重點
5	CYP3A4 強效抑制劑	抗腫瘤藥物 _Venetoclax (Venclexta <sup>®</sup> )	D / Major / Good	<ol style="list-style-type: none"> <li>兩者併用，可能會增加 Venclexta<sup>®</sup> 的血中濃度，造成腫瘤溶解症後群、血液毒性，請審慎評估使用劑量</li> <li>本次分析，此類交互作用常見於血液腫瘤科</li> </ol>
6	CYP3A4 強效抑制劑	Alpha blocker (alfuzosin, tamsulosim)	X / Moderate / Good	<ol style="list-style-type: none"> <li>兩者併用，易增加低血壓發生風險，併用時請監測血壓。</li> <li>本次分析，此類交互作用常見於胸腔內科</li> </ol>
7	CYP3A4 強效抑制劑	Eplerenohne (aldosterone antagonist)	X/Moderate/Good	併用期間易增加高血鉀發生風險，建議監測血鉀濃度
8	CYP3A4 強效抑制劑	Dihydroergotamine	X / Major / Good	<ol style="list-style-type: none"> <li>本院曾有案例，疑似因此交互作用，發生冠狀動脈痙攣合併急性心肌梗塞及心跳停止，經 ECHO 急救後緩解，然於申請藥害救濟時因本交互作用於仿單已載明禁忌，因此不符合救濟給付條件。</li> <li>本次分析，此類交互作用常見於胸腔內科</li> </ol>
9	Linezolid (Zyvox <sup>®</sup> )	SSRI、SNRI、TCA	X / Major / Good	<ol style="list-style-type: none"> <li>Linezolid 可以增強 SSRI、SNRI、TCA 血清素作用，導致血清素症候群(SS)。</li> <li>輕度血清素症候群包含顫抖、腹瀉及躁動；重度症狀則包括肌肉僵硬、發燒及癱瘓。</li> <li>大多數 SSRI、SNRI、TCA 藥物的仿單已將此組交互作用列為使用禁忌，接受 linezolid 治療期間的患者，應避免使用上述藥品</li> <li>若已使用 SSRI、SNRI、TCA 藥物者，需緊急使用 linezolid 治療，在無替代藥物及潛在利益大於發生 SS 風險的請況下，於 linezolid 開始治療後應立即停止 SSRI、SNRI、TCA 治療，並監測病人，SS 症狀一般持續 5 天至 3 週(依所使用藥物而有所不同)或最後一次投與 linezolid 後 24 小時。</li> <li>仍需 SSRI、SNRI、TCA 治療者可在最後一次 linezolid 給藥後 24 小時恢復使用。</li> <li>本次分析，此類交互作用常見於感染、神經及整型外科。</li> </ol>