

# 臺北醫學大學附設醫院藥劑部



## 北醫藥訊

發行人：施俊明

總編輯：陳必立

執行編輯：石丹萍


電話：27372181-8136

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十三年一月一日 出刊

第 103 期

本期內容： 新藥介紹-Kerendia 可申達®膜衣錠 / 黎文渝藥師

 淺談 Dravet syndrome / 李玟瑾藥師



### 新藥介紹-Kerendia 可申達®膜衣錠

黎文渝 藥師

#### 前言

糖尿病腎臟病（Diabetic Kidney Disease, DKD）是糖尿病引起的一種微血管併發症，由於高血糖導致血液動力學異常、新陳代謝失衡、發炎與纖維化，因此成為慢性腎病和末期腎病的危險因子。根據 2020 年的 KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes）糖尿病腎臟病照護指引，建議患者使用血管張力素轉化酶抑制劑

（Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ACEI）或受體拮抗劑（Angiotensin II Receptor Blocker, ARB），以及鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 抑制劑（Sodium-Glucose Cotransporter 2, SGLT2），以控制血壓和血糖，並減少蛋白尿，延緩或停止腎功能惡化。近年來研究出新的治療策略，利用一線藥物合併礦物皮質素受體拮抗劑（Mineralocorticoid Receptor Antagonist, MRA），以抑制過度活化的礦物皮質素受體（Mineralocorticoid Receptor, MR），進而減少對腎臟和心臟的損傷。而 Finerenone (Kerendia®) 是一種新型非類固醇結構的 MRA，已獲得美國食品藥物管理局批准，用於第 2 型糖尿病患者的慢

性腎臟病治療，可以延緩腎臟病惡化、降低心血管風險，對於所有糖尿病腎病變的病人來說，絕對是一大福音。

### 藥品基本資料

商品名	可申達 10 毫克膜衣錠 / Kerendia 10 mg film-coated tablets 可申達 20 毫克膜衣錠 / Kerendia 20 mg film-coated tablets									
學名	Finerenone									
適應症	用於患有第二型糖尿病（T2D）相關的慢性腎臟病（CKD）成年病人，可降低持續性腎絲球過濾率（eGFR）下降、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。									
用法用量	<p>根據 eGFR 判定 Kerendia 的建議起始劑量：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 若 eGFR <math>\geq 60</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup>，每天 1 次 20 毫克；</li> <li>- 若 eGFR <math>\geq 25</math> 至 <math>&lt; 60</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup>，每天 1 次 10 毫克；</li> <li>- 若 eGFR <math>&lt; 25</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup>，不建議使用。</li> </ul> <p>Kerendia 目標每日劑量為 20 毫克。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</th> <th>Starting Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\geq 60</math></td> <td>20 mg once daily</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 25</math> to <math>&lt; 60</math></td> <td>10 mg once daily</td> </tr> <tr> <td><math>&lt; 25</math></td> <td>Not recommended</td> </tr> </tbody> </table>		eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Starting Dose	$\geq 60$	20 mg once daily	$\geq 25$ to $< 60$	10 mg once daily	$< 25$	Not recommended
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Starting Dose									
$\geq 60$	20 mg once daily									
$\geq 25$ to $< 60$	10 mg once daily									
$< 25$	Not recommended									

### 藥理學介紹

腎上腺皮質所產生礦物皮質激素醛固酮（aldosterone），被腎素-血管張力素系統（renin-angiotensin system, RAS）活化後與 MR 結合，用來調控血壓及維持水分和電解質穩定。然而，過多的 aldosterone 會促使腎絲球肥大、腎絲球硬化和蛋白尿，同時也是造成 DKD 的重要致病機轉。臨床上用來治療 DKD 的第一線是利用 ACEI 或 ARB 阻斷部分 RAS 路徑，但長期使用受到醛固酮逃脫現象（aldosterone escape）影響反而增加醛固酮濃度，因此若以 MRA 阻斷過度活化 MR 便可以減少發炎反應、纖維化和血液動力學變化，改善腎臟功能，延緩疾病進展。Finerenone 是礦物性皮質素受體（MR）的非類固醇選擇性拮抗劑，在上皮（例如腎臟）和非上皮（例如心臟和血管）組織中阻

斷 MR 介導的鈉再吸收和 MR 過度活化。相較於其他類固醇礦物質皮質素受體拮抗劑，如第一代 Spironolactone、第二代 Eplerenone 等，非類固醇類礦物質皮質素受體拮抗劑 Finerenone 對於礦物質皮質素受體具高度選擇性、不會進入中樞神經、半衰期短（2~3 小時）、副作用較少（男性女乳症、陽痿、月經異常）。

### 藥品動力學

吸收
Finerenone 口服後會完全吸收，但經過代謝後，絕對生體可用率為 44%。Finerenone 在給藥後的 0.5 至 1.25 小時達到 Cmax。
分佈
Finerenone 在穩定期的分佈體積（Vss）為 52.6 L，在體外的血漿蛋白結合率為 92%，主要是與血清白蛋白結合。
代謝
Finerenone 主要由 CYP3A4 代謝（90%），少部分由 CYP2C8（10%）代謝為無活性代謝物。
排除
Finerenone 的終端半衰期約為 2 至 3 小時，全身血液清除率約為 25 L/h。

### 臨床療效及安全性

以下將介紹兩篇試驗的療效及安全性試驗結果：

#### 第一篇[1]

一篇為期 48 個月的隨機、雙盲 Phase 3 試驗，比較使用 Finerenone 與安慰劑在 CKD 和第 2 型糖尿病患（T2D）者中，對於降低 CKD 病程和發生心血管事件的風險。收錄條件為患有 T2D 和 CKD 的成人（≥18 歲），接受 ACEI 或 ARB 治療。出於試驗目的，CKD 根據兩組標準進行定義。第一組患者的尿液白蛋白與肌酸酐比率（urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR）為 30-300 mg/g，腎小球濾過率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）為 25-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，且有糖尿病性視網膜病變病史；第二組患者的尿液白蛋白與肌酸酐比率（UACR）為 300-5000 mg/g，腎小球濾過率（eGFR）為 25-75 ml/min/1.73m<sup>2</sup>。此外，在篩選時患者的血鉀濃度必須 ≤4.8 mmol/L。

以 1:1 的比例隨機分配 5734 名 CKD 和 T2D 患者接受 Finerenone 或安慰劑治療，在事件發生時間分析中評估的 primary composite outcome 是腎衰竭、eGFR 相較於 baseline 持續下降至少 40%、或因腎臟原因死亡。Secondary composite outcome 是心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風或心臟衰竭住院。

表一、試驗的分層預定療效結果，包括複合結果的組成部分

Outcome	Finerenone (N=2833) no. of patients with event (%)	Placebo (N=2841) no. of patients with event (%)	Finerenone (N=2833) no. of patients with event per 100 patient-yr	Placebo (N=2841) no. of patients with event per 100 patient-yr	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Primary composite outcome</b>	504 (17.8)	600 (21.1)	7.59	9.08	0.82 (0.73–0.93)	0.001
Kidney failure	208 (7.3)	235 (8.3)	2.99	3.39	0.87 (0.72–1.05)	—
End-stage kidney disease	119 (4.2)	139 (4.9)	1.60	1.87	0.86 (0.67–1.10)	—
Sustained decrease in eGFR to <15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	167 (5.9)	199 (7.0)	2.40	2.87	0.82 (0.67–1.01)	—
Sustained decrease of ≥40% in eGFR from baseline	479 (16.9)	577 (20.3)	7.21	8.73	0.81 (0.72–0.92)	—
Death from renal causes	2 (<0.1)	2 (<0.1)	—	—	—	—
<b>Key secondary composite outcome</b>	367 (13.0)	420 (14.8)	5.11	5.92	0.86 (0.75–0.99)	0.03
Death from cardiovascular causes	128 (4.5)	150 (5.3)	1.69	1.99	0.86 (0.68–1.08)	—
Nonfatal myocardial infarction	70 (2.5)	87 (3.1)	0.94	1.17	0.80 (0.58–1.09)	—
Nonfatal stroke	90 (3.2)	87 (3.1)	1.21	1.18	1.03 (0.76–1.38)	—
Hospitalization for heart failure	139 (4.9)	162 (5.7)	1.89	2.21	0.86 (0.68–1.08)	—
Death from any cause	219 (7.7)	244 (8.6)	2.90	3.23	0.90 (0.75–1.07)	—
Hospitalization for any cause	1263 (44.6)	1321 (46.5)	22.56	23.87	0.95 (0.88–1.02)	—
Secondary composite kidney outcome	252 (8.9)	326 (11.5)	3.64	4.74	0.76 (0.65–0.90)	—
Sustained decrease of ≥57% in eGFR from baseline	167 (5.9)	245 (8.6)	2.41	3.54	0.68 (0.55–0.82)	—

在中位追蹤 2.6 年期間，Finerenone 組 2833 名患者中有 504 名患者（17.8%）發生 primary outcome event，安慰劑組 2841 名患者中有 600 名患者（21.1%）發生 primary outcome event（hazard ratio：0.82；95% 信賴區間[CI]：0.73 至 0.93；P=0.001）（表一）。各組中有 367 名患者（13.0%）和 420 名患者（14.8%）發生 key secondary outcome event（hazard ratio：0.86；95% CI：0.75 至 0.99；P=0.03）（表一）。由此可知，接受 Finerenone 治療的 CKD 和 T2D 患者的 primary outcome event（腎衰竭、eGFR 相較於 baseline 持續下降 ≥40% 或腎臟原因死亡）的風險比接受安慰劑的組別低。此外，Finerenone 組患者發生 key secondary outcome event（心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風或心臟衰竭住院）的風險也較低。這些結果顯示，對於 CKD 和 T2D 患者，Finerenone 可能是保護腎臟和心血管的有效治療方法。

另外，在安全性試驗中（表二），Finerenone 組的高血鉀發生率高於安慰劑組，且 Finerenone 組因高血鉀而終止試驗的發生率也高於安慰劑組（分別為 2.3% 和 0.9%）。

表二、安全性試驗結果

Table 2. Safety Outcomes.*		
Event	Finerenone (N = 2827)	Placebo (N = 2831)
	no. of patients (%)	
Any adverse event	2468 (87.3)	2478 (87.5)
Adverse event related to trial regimen	646 (22.9)	449 (15.9)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	207 (7.3)	168 (5.9)
Any serious adverse event†	902 (31.9)	971 (34.3)
Serious adverse event related to trial regimen†	48 (1.7)	34 (1.2)
Serious adverse event leading to discontinuation of trial regimen†	75 (2.7)	78 (2.8)
Investigator-reported hyperkalemia‡	516 (18.3)	255 (9.0)
Hyperkalemia related to trial regimen	333 (11.8)	135 (4.8)
Serious hyperkalemia†	44 (1.6)	12 (0.4)
Hospitalization due to hyperkalemia	40 (1.4)	8 (0.3)
Permanent discontinuation of trial regimen due to hyperkalemia	64 (2.3)	25 (0.9)
Investigator-reported hypokalemia	28 (1.0)	61 (2.2)
Investigator-reported renal-related adverse events		
Acute kidney injury§	129 (4.6)	136 (4.8)
Hospitalization due to acute kidney injury§	53 (1.9)	47 (1.7)
Discontinuation of trial regimen due to acute kidney injury§	5 (0.2)	7 (0.2)
Hospitalization due to acute renal failure¶	70 (2.5)	71 (2.5)
Discontinuation of trial regimen due to acute renal failure¶	31 (1.1)	36 (1.3)
Adverse events affecting ≥5% of patients in either group§		
Hyperkalemia	446 (15.8)	221 (7.8)
Nasopharyngitis	241 (8.5)	250 (8.8)
Hypertension	212 (7.5)	273 (9.6)
Anemia	209 (7.4)	191 (6.7)
Peripheral edema	186 (6.6)	304 (10.7)
Diarrhea	184 (6.5)	189 (6.7)
Upper respiratory tract infection	181 (6.4)	189 (6.7)
Glomerular filtration rate decreased	179 (6.3)	133 (4.7)
Urinary tract infection	179 (6.3)	192 (6.8)
Back pain	175 (6.2)	175 (6.2)
Hypoglycemia	151 (5.3)	194 (6.9)
Dizziness	146 (5.2)	153 (5.4)
Arthralgia	142 (5.0)	149 (5.3)
Bronchitis	134 (4.7)	151 (5.3)
Constipation	131 (4.6)	163 (5.8)
Pneumonia	128 (4.5)	181 (6.4)

\* Shown are adverse events that occurred during the treatment period, defined as those that started or worsened during finerenone or placebo intake or up to 3 days after any temporary or permanent interruption. A causal relationship between any adverse event and administration of finerenone or placebo was based on the opinion of the reporting investigator.

† An adverse event was considered to be a serious adverse event if it resulted in death, was life-threatening, resulted in inpatient hospitalization (or prolongation of existing hospitalization), caused persistent or clinically significant disability or incapacity, was a congenital abnormality or birth defect, or was judged by the investigator to be a serious or important medical event.

‡ Shown are adverse events that were reported by investigators with the use of the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) preferred terms “hyperkalemia” and “blood potassium increased.”

§ These events were classified according to the MedDRA preferred term.

¶ These events were classified according to the standardized MedDRA Query term.



## 第二篇[2]

一篇為期 54 週的隨機、雙盲 Phase 3 試驗，比較使用 Finerenone 與安慰劑在 CKD 和 T2D 患者中的心血管事件。收錄條件為患有 T2D 和 CKD 的成人 ( $\geq 18$  歲)，接受 ACEI 或 ARB 治療。出於試驗目的，CKD 根據兩組標準進行定義。第一組患者的尿液白蛋白與肌酸酐比率 (UACR) 為 30-300 mg/g，腎小球濾過率 (eGFR) 為 25-90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，(CKD stage 2 到 4 期)；第二組患者的尿液白蛋白與肌酸酐比率 (UACR) 為 300-5000 mg/g，腎小球濾過率 (eGFR)  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (CKD stage 1 或 2 期)。此外，在篩選時患者的血鉀濃度必須  $\leq 4.8$  mmol/L。

以 1:1 的比例隨機分配 7352 名 CKD 和 T2D 患者接受 Finerenone 或安慰劑治療，透過事件發生時間分析評估的 primary composite outcome 是心血管原因死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風或心臟衰竭住院的綜合結果。Secondary composite outcome 是腎衰竭、eGFR 相較於 baseline 持續下降至少 40% 或腎臟原因死亡的複合結果。

表三、試驗的分層預定療效結果，包括複合結果的組成部分

Outcome	Finerenone (N=3686)	Placebo (N=3666)	Finerenone (N=3686)	Placebo (N=3666)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients with event (%)		no. of patients with event per 100 patient-yr			
Primary composite outcome	458 (12.4)	519 (14.2)	3.87	4.45	0.87 (0.76–0.98)	0.03
Death from cardiovascular causes	194 (5.3)	214 (5.8)	1.56	1.74	0.90 (0.74–1.09)	—
Nonfatal myocardial infarction	103 (2.8)	102 (2.8)	0.85	0.85	0.99 (0.76–1.31)	—
Nonfatal stroke	108 (2.9)	111 (3.0)	0.89	0.92	0.97 (0.74–1.26)	—
Hospitalization for heart failure	117 (3.2)	163 (4.4)	0.96	1.36	0.71 (0.56–0.90)	—
Kidney composite outcome with $\geq 40\%$ decrease in eGFR	350 (9.5)	395 (10.8)	3.15	3.58	0.87 (0.76–1.01)	—
Kidney failure	46 (1.2)	62 (1.7)	0.40	0.54	0.72 (0.49–1.05)	—
End-stage kidney disease	32 (0.9)	49 (1.3)	0.26	0.40	0.64 (0.41–0.995)	—
Sustained decrease in eGFR of <15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	28 (0.8)	38 (1.0)	0.24	0.33	0.71 (0.43–1.16)	—
Sustained $\geq 40\%$ decrease in eGFR from baseline	338 (9.2)	385 (10.5)	3.04	3.49	0.87 (0.75–1.00)	—
Death from renal causes	0	2 (0.1)	—	—	—	—
Hospitalization for any cause	1573 (42.7)	1605 (43.8)	16.9	17.5	0.97 (0.90–1.04)	—
Death from any cause	333 (9.0)	370 (10.1)	2.68	3.01	0.89 (0.77–1.04)	—
Kidney composite outcome with $\geq 57\%$ decrease in eGFR	108 (2.9)	139 (3.8)	0.95	1.23	0.77 (0.60–0.99)	—
Sustained $\geq 57\%$ decrease in eGFR from baseline	90 (2.4)	116 (3.2)	0.79	1.02	0.76 (0.58–1.00)	—

在中位追蹤 3.4 年期間，Finerenone 組 3686 名患者中有 458 名患者 (12.4%) 發生 primary composite outcome，安慰劑組 3666 名患者中有 519 名患者 (14.2%) 發生 primary composite outcome (hazard ratio: 0.87; 95% 信賴區間[CI]: 0.76 至 0.98; P=0.03)，其主要原因是由於心臟衰竭住院發生率較低 (hazard ratio: 0.71; 95% 信賴區間[CI]: 0.56 至 0.90)。Finerenone 組有 350 名患者 (9.5%) 出現 secondary composite

outcome，安慰劑組有 395 名患者（10.8%）出現 secondary composite outcome（hazard ratio：0.87；95% 信賴區間[CI]：0.76 至 1.01）（表三）。

表四、安全性試驗結果

Table 2. Safety Outcomes.*		
Event	Finerenone (N = 3683)	Placebo (N = 3658)
Investigator-reported adverse events — no. (%)		
Any adverse event	3134 (85.1)	3129 (85.5)
Adverse event related to finerenone or placebo	560 (15.2)	413 (11.3)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	207 (5.6)	183 (5.0)
Any serious adverse event	1158 (31.4)	1215 (33.2)
Serious adverse event related to finerenone or placebo	35 (1.0)	27 (0.7)
Serious adverse event leading to discontinuation of trial regimen	70 (1.9)	76 (2.1)
Adverse event with outcome of death	79 (2.1)	100 (2.7)
Hyperkalemia†	396 (10.8)	193 (5.3)
Hyperkalemia related to finerenone or placebo	240 (6.5)	114 (3.1)
Serious hyperkalemia	25 (0.7)	4 (0.1)
Hospitalization due to hyperkalemia	21 (0.6)	2 (0.1)
Permanent discontinuation of trial regimen due to hyperkalemia	46 (1.2)	13 (0.4)
Hypokalemia	42 (1.1)	88 (2.4)
Renal-related adverse events		
Acute kidney injury‡	91 (2.5)	98 (2.7)
Hospitalization due to acute kidney injury‡	32 (0.9)	39 (1.1)
Discontinuation of trial regimen due to acute kidney injury‡	9 (0.2)	3 (0.1)
Hospitalization due to acute renal failure§	45 (1.2)	49 (1.3)
Discontinuation of trial regimen due to acute renal failure§	26 (0.7)	12 (0.3)
Covid-19–related adverse event¶		
Any adverse event	84 (2.3)	116 (3.2)
Serious adverse event	38 (1.0)	63 (1.7)
Central laboratory assessments — no./total no. (%)		
Serum potassium level		
>5.5 mmol/liter	495/3677 (13.5)	233/3655 (6.4)
>6.0 mmol/liter	86/3677 (2.3)	43/3655 (1.2)

\* Shown are adverse events that occurred during the treatment period, defined as those that started or worsened during finerenone or placebo intake or up to 3 days after any temporary or permanent interruption. An adverse event was considered to be serious if it resulted in death, was life-threatening, led to inpatient hospitalization (or prolongation of existing hospitalization), caused persistent or clinically significant disability or incapacity, was a congenital abnormality or birth defect, or was judged by the investigator to be a serious or important medical event. The safety analysis set included all the patients who had undergone randomization, were without critical Good Clinical Practice violations, and had received at least one dose of finerenone or placebo.

† Shown are adverse events that were reported by investigators with the use of the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) preferred terms “hyperkalemia” and “blood potassium increased.”

‡ These events were classified according to the MedDRA preferred term.

§ These events were classified according to the standardized MedDRA query term.

¶ Shown are any adverse events related to coronavirus disease 2019 (Covid-19), including adverse events that occurred during the treatment period (as defined above) as well as those that occurred after randomization.

|| Central laboratory assessments after the initiation of the trial regimen were missing for six patients who received finerenone and for three who received placebo.

另外，在安全性試驗中（表四），Finerenone 組的高血鉀發生率高於安慰劑組，且 Finerenone 組因高血鉀而終止試驗的發生率也高於安慰劑組（分別為 1.2% 和 0.4%）。

### 使用注意事項

1. 高血鉀症：Kerendia 可能導致高血鉀症，對於有高血鉀症風險的病人，可能需要更頻繁的監測。
2. 腎功能受損：腎功能惡化會增加高血鉀症的風險。
3. 胚胎-胎兒毒性：在動物試驗中顯示本品有生殖毒性，和人類的相關性目前未知，若病人在使用 Kerendia 期間懷孕，應向病人告知藥物對胎兒的風險。

### 交互作用

本藥主要經由肝臟代謝酵素 CYP3A4 代謝，須注意影響 CYP3A4 相關藥物

CYP3A4 抑制劑與誘導劑	
CYP3A4 抑制劑	可能會使本藥血中濃度上升
CYP3A4 誘導劑	可能會使本藥血中濃度下降
影響血鉀的藥物	
保鉀型利尿劑（例如：amiloride、triamterene）	
其他礦物性皮質素受體拮抗劑（MRAs）（例如：eplerenone、spironolactone）	
以上藥物與 Kerendia 併用會增加發生高血鉀症的風險	

### 不良反應

>10%：高血鉀症（14.0%）

1%~10%：低血壓（4.6%）

<1%：低血鈉症（1.3%）

### 結語

Finerenone 是新型非類固醇結構的礦物皮質固醇受體拮抗劑，阻斷 MR 過度活化減少腎損傷，對受體選擇性更高，副作用較少。但在給藥前及治療中應監測血鉀濃度，以確保用藥安全。Finerenone 目前適用於第 2 型糖尿病相關的慢性腎臟病治療，可以延



緩腎臟病惡化、降低心血管風險，於 2022 年通過 TFDA，也於去年 7 月開始在北醫使用，對於所有糖尿病腎病變的病人來說，絕對是一大福音。

### 參考資料

1. Bakris, G.L., et al., Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2020. 383(23): p. 2219-2229.
2. Pitt, B., et al., Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 2021. 385(24): p. 2252-2263.
3. Kerendia 仿單
4. KDIGO 2020 年慢性腎臟病糖尿病管理臨床實務指引 [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30718-3/fulltext#secsectitle0090](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30718-3/fulltext#secsectitle0090)
5. 蔡玉娟、楊媛婷，糖尿病腎臟病治療新藥 Finerenone，藥學雜誌 153 冊



### 前言

Dravet 症候群(Dravet syndrome, DS)，又稱之為 severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI)，被定義為一種癲癇性腦病變，是一種罕見的小兒遺傳性癲癇症候群，其特徵是在一歲前有發燒性和非發燒性、全身性和單側性、陣攣性或強直陣攣性癲癇發作，但其他表現正常，一歲後有肌陣攣、非典型失神和局部性癲癇發作，在嬰兒期反覆性癲癇導致神經發育遲緩及認知功能障礙問題。八成左右的病患被發現 *SCN1A* 基因變異，導致轉譯出來的功能蛋白-神經元鈉離子電位通道的  $\alpha$ -1 次元體(Sodium voltage-gated channel alpha-1 subunit, NaV<sub>1.1</sub>)大幅下降，NaV<sub>1.1</sub> 是中樞神經系統中關鍵的鈉離子通道，在許多 GABA 抑制性神經元中，若 NaV<sub>1.1</sub> 的產生受損會導致神經元網絡過度興奮引發癲癇。

治療此遺傳性疾病有許多挑戰，包含了多種型態的癲癇發作，因此需要併用多種抗癲癇藥物，導致副作用以及藥物交互作用，另外此疾病對許多類別的癲癇藥都有阻抗，甚至鈉離子通道阻斷劑類的抗癲癇藥會加重癲癇發作需要避免使用，因此需要儘快正確診斷並給予適當的藥物治療。

### 治療

#### 一、非藥物治療

Dravet syndrome 病人比一般患有癲癇病人對某些誘發因素更敏感，避免這些誘發癲癇的因素也是治療的一部分。發燒或是體溫過高是最常見的誘發因素之一，建議在夏天盡量減少洗熱水澡或是過度體力活動以避免體溫升高。發燒時可給予口服或是肛門塞劑 acetaminophen 或 ibuprofen 等解熱鎮痛劑，但是並沒有預防性給藥的實證。

#### 二、藥物治療（在此僅介紹目前國內核准上市的藥物）

建議 valproate 為第一線藥物，可用於局部性和全身性癲癇發作類型，包括強直陣攣、肌陣攣、強直和失神性發作，而且 valproate 有多種劑型，除了錠劑，也有口服水劑與針劑，起始劑量 10-15 mg/kg/day，分 2-3 次投與，每週調升劑量 5-10mg/kg/day，依據臨床反應逐漸調整劑量至 25mg/kg/day，最大劑量 60mg/kg/day。Dravet syndrome 病人多數無法使用單一種藥物控制，若癲癇仍反覆發作，可加上 stiripentol (Diacomit®)，

topiramate (Topamax<sup>®</sup>), clobazam (Frisium<sup>®</sup>) 第二線藥物。Clobazam 被廣泛用於癲癇輔助治療，相較於其他 benzodiazepine (BZD) 有較少的鎮靜效果以及較好的耐受性與安全性。在 Dravet syndrome 病人通常合併 valproate 與 clobazam 做為第一線使用。Clobazam 起始劑量 0.2mg/kg/day，分 2 次投與，逐漸調升劑量至 0.3-1mg/kg/day，最大劑量 2mg/kg/day。由於 clobazam 與活性代謝物須要 5 至 9 天達到穩定濃度，因此劑量調整不建議超過一週。Stiripentol 建議用於 valproate 與 clobazam 併用仍無法控制再給予，stiripentol 在嬰兒 ≥6 個月、體重 ≥7kg: 劑量為 50mg/kg/day，分兩次投與；幼兒 ≥ 7kg 分為: ≥7 至 <10 kg 劑量為 50mg/kg/day，分兩次投與；≥ 10kg: 50mg/kg/day，分 2 至 3 次投與，最大劑量 3g/day。成人起始劑量 10-15mg/kg/day，2 至 4 週逐漸調升劑量至 50mg/kg/day，最大劑量 3 g/day。併用藥物時需調整第一線藥物劑量，當 stiripentol 併用 valproate，建議降低 valproate 藥物劑量，若 stiripentol 併用 clobazam，則建議降低 clobazam 25%。Topiramate 可用於上述幾個藥物併用後仍無法控制時給予的輔助治療，起始劑量 1-2mg/kg/day，分 2 次給予，可依據臨床反應逐漸調升劑量至 5-10mg/kg/day。Clobazam, stiripentol, topiramate 只限用於 2 歲以上小孩。

併用藥物除了需注意劑量調整的問題，也須考慮藥物之間的交互作用。Valproate 會抑制多種肝臟酵素，進而影響其他的抗癲癇藥的代謝，導致其他藥物在體內濃度增加，須特別注意同時並用 valproate 與其他抗癲癇藥物。使用 valproate 常見的副作用包含腸胃道的不適、嗜睡、無力，會隨著長期使用減少，但少見的副作用有嚴重甚至致死性肝毒性。對於需併用多種抗癲癇藥物的 2 歲以下小孩，粒線體 DNA Polymerase r (*POLG*) 基因突變的病人，以及患有肝疾病的病人，valproate 也可能導致凝血功能異常，以及高氨血症(hyperammonaemia)，使用前、第 6 週、第 3 個月及第 6 個月均需監測肝指數、blood count, ammonia。併用 topiramate 與 valproate 須注意可能高氨血症以及肝性腦病變(encephalopathy)。併用 stiripentol 與 clobazam 可能導致嗜睡，併用 stiripentol 與 valproate 可能導致腸胃道不適。

治療指引中提到 fenfluramine, high purified cannabidiol 被核准做為輔助治療，但臺灣目前沒有這兩個藥物。其他抗癲癇藥包括 levetiracetam, brivaracetam, zonisamide 可作為第三線治療，但應避免藥理機轉為鈉離子通道阻斷劑 Carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, lacosamide, phenytoin, 以及作用在 GABA 的藥物，如 gabapentin, pregabalin, vigabatrin。

Dravet syndrome 病人常常有可能發生癲癇重積狀態(status epilepticus, SE)，須即時投予藥物，在急診時靜脈注射 BZD，再投予非 BZD 類的抗癲癇藥，如 valproate 或 levetiracetam。是否在急診時給予 DS 病人 fosphenytoin 仍有爭議。

## 結語

Dravet syndrome 是一種嚴重的發展障礙和癲癇性腦病變，其特徵是反覆發作，並伴隨多種症狀合併症，包括運動、認知、行為和睡眠障礙。隨著癲癇遺傳學的進步，目前在大多數患者中可以找到遺傳因子，包括 SCN1A 或其他癲癇基因突變。Dravet syndrome 的診斷已從臨床診斷轉變為病因學診斷，然而基因型與表現型的關聯性仍不明確。Dravet syndrome 目前仍被視為醫學上難治型癲癇，藥物治療仍難以控制癲癇發作，但是隨著新療法的出現，新的抗癲癇藥物與潛在的基因療法，相信對 Dravet syndrome 的預後將有大大的改善。

## 參考資料:

1. Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy).*Handb Clin Neurol.* 2013;111:627-633. doi:10.1016/B978-0-444-52891-9.00065-8
2. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication.*CNS Drugs.* 2022;36(3):217-237. doi:10.1007/s40263-022-00898-1
3. Andrade DM, Berg AT, Hood V, et al. Dravet syndrome: A quick transition guide for the adult neurologist.*Epilepsy Res.* 2021;177:106743. doi:10.1016/j.eplepsyres.2021.106743
4. Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management.*Pediatr Neurol.* 2020;107:28-40. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.005
5. Chilcott E, Díaz JA, Bertram C, Berti M, Karda R. Genetic therapeutic advancements for Dravet Syndrome.*Epilepsy Behav.* 2022;132:108741. doi:10.1016/j.yebeh.2022.108741