

# SGLT2i 合併 nsMRA 在第 2 型糖尿病合併腎病變患者的治療經驗分享 與文獻回顧

莊立倫醫師 美新診所

## 一、前言：

糖尿病腎臟病變 (diabetic kidney disease, DKD) 是第 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2D) 最重要的慢性併發症之一，約 30~40% 的患者最終會發生。在台灣與亞洲，糖尿病是造成進入血液透析的首要原因。根據大型世代研究，T2D 患者一旦合併慢性腎病變，其全因死亡率增加約 2 倍，進展至末期腎病 (ESKD) 的風險上升 3~5 倍。此外，DKD 患者的 MACE (心血管死亡、心肌梗塞、中風) 風險會增加 2 倍以上，而心衰竭住院風險則提高 2~4 倍。白蛋白尿 (albuminuria) 是腎心事件的重要預測因子之一：微量白蛋白尿 (30 - 300mg/g) 即可使 MACE 與慢性腎衰竭風險增加約 30~50%；而巨量蛋白尿 (>300 mg/g) 會增加腎臟終點風險 3~4 倍，心衰住院風險上升 2 倍。造成 DKD 的關鍵致病機轉包括包括：高血糖與胰島素抵抗造成之近端小管 SGLT2 過度活化、腎小球高濾過與內壓上升，再加上 RAAS 活化、慢性發炎、氧化壓力與腎小管間質纖維化等機轉的長期影響，導致腎間質纖維化與基底膜損傷；這些病變不僅加速腎臟結構惡化，也透過過度活化 RAA S (renin-angiotensin-aldosterone system) 導致心血管疾病的發生。綜合來看，糖尿病合併腎臟病變是導致慢性腎衰竭與心血管不良事件的雙重打擊，因此早期偵測與積極

治療至關重要。

## 二、案例報告：

61 歲男性，自 2009 年診斷第 2 型糖尿病合併腎病變，並有高血壓與高血脂症，身高 157.9 公分，體重 55.3 公斤。目前正在服用的藥物有降血壓:amlodipine/valsartan 5/160mg QD、Carvedilol 25mg QD；降膽固醇:Rosuvastatin 10mg QD；降血糖:metformin 1000mg QD、glimperide 2mg BID、dapagliflozin/saxagliptin 10/5mg QD。2023 年 12 月 eGFR=84.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>，UACR=4289.31mg/g。2024 年 3 月追蹤時 HbA1c 升高至 7.5%，eGFR 驟降至 67.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>且 UACR 仍高達 4261.95 mg/g。這名患者雖已接受 SGLT 2i 治療達三年，但白蛋白尿仍然居高不下，且近期腎功能突然驟降。詳細詢問病史後，並未發現曾服用任何可能危害腎功能的藥物，也沒有脫水或其他急性病況。過去的研究顯示持續的巨量白蛋白尿會增加腎功能快速惡化的風險，因此，自 2024 年 5 月起，我們建議個案開始併用 finerenone(nsMRA)以保護腎臟。治療三個月後，UACR 大幅降至 1508.24mg/g，eGFR 為 67.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。本期 HbA1c 因飲食控制不佳上升到 8.3%，但未影響到 UACR。然而，患者因自覺病情改善，接下來未繼續服用 nsMRA，UACR 又回升到 4661.22mg/g。此次回診重新開始服用 nsM

RA 後，UACR 於 2024 年 11 月又降回 1106.3 mg/g。今年春節期間，患者因攝取過量蛋白質導致 UACR 上升到 2653.8 mg/g，經加強飲食衛教後再追蹤，UACR 降回 1240.57mg/g，GFR 持平在 68.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup>。整體來說，經過一年的 nsMRA 合併 SGLT-2i 治療，搭配飲食和生活型態調整，從原來將近 5000mg/g 的尿蛋白快速下降到基準的 1/3 左右，且 eGFR 不論 HbA1c 如何變化都穩定維持在 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上。血清鉀在這一年的追蹤期間都維持在 4.5~5mEq/L。患者表示沒有出現任何副作用。


### 三、治療策略簡介：

目前第 2 型糖尿病合併腎臟病變的治療更重視及早介入、長期規律監測、強調體重與生活型態管理以及跨專業整合照護。其中重大多重風險因子控制：血糖、血壓、血脂三者並重。最主要的目標為：

- (1) 延緩腎功能惡化：避免 eGFR 持續下降，減少進展至末期腎病 (ESKD) 的風險。
- (2) 降低蛋白尿：抑制 UACR 升高，因其為腎衰竭與心血管事件的重要預測因子之一。
- (3) 減少心血管不良事件：降低 MA CE 與心衰竭住院風險。
- (4) 控制代謝與共病：維持良好的血糖、血壓、血脂與體重控制，減少多重危險因子疊加效應。
- (5) 改善生活品質與存活率：透過早期介入與整合管理，降低全因死亡率並提升患者生活品質。

在所有策略中，藥物治療扮演相當重要的角色。目前治療與預防效果最具證力的藥物「四本柱」為：

- (1) RASi (ACEi/ARB)：降低腎小球壓力與蛋白尿。RENAAL 和 IDNT 等研究已經能降低主要腎臟終點達 16~20% 和 ESRD 風險 23~28%，且根據 IDNT 的結果，UACR 能夠下降 33% 左右。因此，長久以來 RASi 一直是糖尿病合併腎臟病變的治療基石。
- (2) SGLT-2 抑制劑 (SGLT-2i)：降低腎小球內壓、促進鈉水排出、調整管球回饋。EMPA-REG、CANVAS、DECLARE、CREDESCENCE、DAPA-CKD、EMPA-KIDNEY 等試驗與後續統合分析顯示其能降低慢性腎病進展 (eGFR 明顯下降或進入 ESKD) 的風險下降約 30 - 40%；腎衰竭/進入透析風險下降約 30 - 40%；穩定降低 UACR 達 30 - 40%；減緩 eGFR 退化速率 30~50%，且幾乎所有試驗都顯示穩定且一致的 class effect。
- (3) Finerenone (nsMRA)：抑制過度的礦物皮質受體訊號，減少炎症與纖維化。FIDELIO-DKD 與 FIGARO-DKD 證實 finerenone 可在已用 RASi 的 DKD 病人中進一步降低腎臟與心血管風險，FIDELIO 腎臟終點：HR 約 0.82 (降低 18% 的風險)，FIDELITY 整合顯示下降綜合腎臟風險 23%，eGFR 年斜率放緩將近 1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>，且 UACR 平均下降約 30~31%。
- (4) GLP-1RA：抑制 RAAS 活性、抗發



炎、抗氧化、抗纖維化、改善腎臟細胞代謝與整體代謝負荷（降低血糖、血壓、體重）。綜合 LEADER、SUSTAIN-6、REWIND、AMPLITUDE-O 與 FLOW 等大型臨床試驗，GLP-1RA 在第 2 型糖尿病合併慢性腎臟病患者中，除明顯降低心血管事件外，亦可減少白蛋白尿惡化的風險約 20~40%、延緩 eGFR 下降速率 0.5~1mL/min/1.73m<sup>2</sup>，並且降低複合腎臟終點風險 15~25%。FLOW study 是 GLP1RA 第一個發表以腎臟保護效果為 primary endpoint 的大型臨床實驗，研究結果顯示 semaglutide 可以降低 24% 的重大腎臟事件（eGFR $\geq$ 50% 下降、ESKD、腎/心血管死亡）。

過去糖尿病合併腎臟病變的治療，除了控制好三高之外，只有 RASi 具有實證可以改善腎臟病變，沒有其他的藥物可以選擇。近十年來藥物的發展取得相當的成果。自 SGLT-2i 問世以來，過去對我們相當有治療難度的糖尿病合併慢性腎病變（腎功能快速惡化、巨量白蛋白尿、ESKD），已成為可以有效對抗的疾病。目前已知關於 SGLT-2i 或是 GLP-1RA 的主要研究是建立在大部分患者已經使用 RASi 作為背景治療的基礎上，所以不論 RASi+SGLT-2i 或是 RASi+GLP-1RA 都有相當顯著的效果。然而在部分巨量尿蛋白（UACR $>$ 300mg/g 或 UPCR $\geq$ 1000mg/g）的患者仍力有未逮。因此，針對殘餘的腎臟惡化風險，近期在腎臟病相關治療方面

表現較為突出的 nsMRA(finerenone) 便成為新的希望。

從前述的作用機轉來看，SGLT-2i 和 nsMRA (finerenone) 能在病理機轉上互補，具備加成或協同的效果。多項回溯/真實世界研究亦顯示：合併 SGLT-2i 使用時，finerenone 的療效不僅不會打折，且能降低高血鉀風險。2024 KDIGO 指引延續 2022 年的建議：在 eGFR  $\geq$  20 - 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 的 T2D/CKD 患者，優先使用 SGLT-2i；若已用上 RASi 與 SGLT-2i 後仍有白蛋白尿（UACR  $>$ 30 mg/g）且血鉀可控，建議加上 nsMRA(finerenone)，並定期監測血鉀。2025 年發表在 NEJM 上的 CONFIDENCE 試驗，針對第 2 型糖尿病合併腎臟病變的患者並用 SGLT-2i + nsMRA 的效果與各自單獨使用的差異做出細緻的比較。

#### 四、CONFIDENCE 試驗簡介：

CONFIDENCE (COMbination effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with CKD and T2D) 為三臂、雙盲、隨機對照試驗，直接比較同時起始 finerenone 合併 empagliflozin 與兩者各自單獨治療之差異。入選條件含 eGFR 30~90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、UACR $\geq$ 100~ $\leq$ 5,000 mg/g，且皆已使用 RASi 治療。主要觀察終點為第 180 天後 UACR 的變化。樣本數約 800 人，平均年齡 66 歲，女性約 25%。試驗結果發現，在 180 天後，相較於單用 finerenone，合併治療額外帶來 29% 的 UACR 下降；相較於單用 empag

li-flozin，聯合治療則多 32% 的下降，兩者皆具有統計顯著性 ( $p < 0.001$ )。整體而言，合併治療自基線至第 180 天的 UACR 下降幅度最高達約 52%，且達到  $>30\%$ 、 $>40\%$ 、 $>50\%$  下降門檻的比例明顯高於任一單一藥物治療組。值得注意的是：合併治療組的 UACR 下降出現時機在 14 天即超過 30%，到 90 天時超過 40%。然而停藥後 30 天，UACR 會逐漸回升，但在合併治療組與 finerenone 組仍低於基線。

安全性的部分，合併治療組在前 14 天平均血鉀上升約 0.27 mmol/L，但在停藥後會趨近基線；eGFR 與收縮壓早期也有小幅下降（屬於藥理性 hemodynamic dip），停藥後回彈。嚴重高血鉀、急性腎損傷、臨床低血壓等事件在試驗中屬罕見。與過往觀察一致：SGLT-2i 具備降低嚴重高血鉀風險的效果，與 MRA（包含 finerenone）並用時，應該能部分抵銷高血鉀的風險。

## 五、 討論：

現行照護指引對 SGLT-2i 和 nsMRA 的合併治療是用階梯式進階，但是在起始就採用合併治療仍有待更多的研究來證實。在更多的證據發表之前，整合並銜接已知的研究成果以儘早帶給患者最好的效益，對臨床醫師來說，是比較緊要的。過去 SGLT-2i 的相關大型研究已證明其在 eGFR 年下降率減緩 1~2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>；UACR 平均下降 30~40%；綜合腎臟終點下降 30~40% 的風險；在心血管方面，MACE 下降 10~15%；心衰住

院風險下降 25~35%（包含 HFref/HFpEF）。至於 nsMRA 則以腎臟複合終點與心血管複合終點為主：其腎臟複合終點風險下降 18%；UACR 平均下降約 30%；心血管主要複合終點下降 13%，其中心衰住院風險下降 29%。可見兩者的保護目標族群高度一致，且機轉上剛好呈現互補。

當然實際的臨床場景跟臨床試驗之間還是可能有所落差，因此，選擇適合的個案才能發揮最佳的成效。以目前臨床試驗的結果來看，以下三種族群合併治療可帶來好處：

- (1) 巨量白蛋白尿 (UACR  $\geq 300$  mg/g) 或迅速惡化者：CONFIDENCE 顯示合併治療 6 個月內 UACR 可快速大幅下降，對需要盡快壓低蛋白尿的病人會有比較大的保護效果。
- (2) SGLT-2i 或 nsMRA 獨自降蛋白尿不足者：合併治療能帶來額外  $>30\%$  的下降機率。
- (3) 擔心高血鉀者：若 eGFR  $\geq 25$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>，且體液容積穩定者，SGLT-2i 可能有助於併 nsMRA 時血清鉀的穩定。

使用合併治療以下幾點需注意：

- (1) 劑量：SGLT-2i 根據個別仿單的建議。finerenone 起始劑量為 10mg QD，後續根據 eGFR 做調整： $25 \leq \text{eGFR} < 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> 者 10mg QD，
- (2) eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> 為 20mg QD。血清鉀在  $\leq 4.8$  mEq/L 時維持原劑量或將總量增至 20mg QD； $4.8 \leq$  血清鉀  $\leq 5.5$  mEq/L 維持

原劑量不變； $>5.5\text{mEq/L}$  需停止直到血清鉀下降至正常值再評估是否重開。

- (3) 監測：起始後 2~4 週與 4 週內複檢 eGFR 和血清鉀（高風險者可更密集）；之後每 3 個月評估血鉀與 eGFR 與 UACR。當 eGFR 初期下降 10%~20%，但穩定無臨床腎衰竭跡象，多屬可逆的 hemodynamic dip，不需馬上停藥。
- (4) 若血鉀  $>5.5\text{mEq/L}$  可先暫停 nsMRA，並調整飲食和藥物（如排除可能腎毒性藥物），必要時考慮口服鉀結合劑，待複檢恢復安全值再評估是否續用。

CONFIDENCE 的研究是以 UACR 作為腎病變的指標，證實以 SGLT-2i 和 nsMRA 的合併治療作為起始治療，比個別單方的治療更能改善白蛋白尿，對於需要快速降低巨量白蛋白尿的高風險病人可以提供臨床治療策略的參考。SGLT-2i 和 nsMRA 的合併

治療，兩者從不同機轉發揮作用，理論上能達成加成或互補的效果。CONFIDENCE 證實在 UACR 可以看到加成效果，不過在腎臟及心血管硬終點方面仍有待未來的研究來證實。

## 六、總結：

在 DKD 的多重病理軸線中，SGLT-2i 合併 nsMRA 治療代表了血流動力學 × 抗炎抗纖維化的雙線並進策略。CONFIDENCE 為起始合併治療策略提供強而有力的改善白蛋白尿證據，與 KDIGO/ADA 指引的分層治療邏輯高度契合。雖仍需更長期的嚴謹研究與觀察，但在巨量白蛋白尿、腎衰竭風險升高、血鉀可控的 T2D+CKD 患者，臨床上已具顯著的實用價值。以 RASi+ SGLT-2i 為基石，對高風險者同時起始 nsMRA，配合規律監測血清鉀與腎功能，應能有效為患者爭取更大的腎心保護效益並改善其預後。

## 參考資料

1. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, Wanner C, Joseph A, et al. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes (CONFIDENCE). *N Engl J Med*. 2025. Available from: <https://www.nejm.org>
2. American College of Cardiology. Finerenone with empagliflozin in CKD and T2D (CONFIDENCE): Journal scan summary. 2025. Available from: <https://www.acc.org>
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2024. Available from: <https://kdigo.org>
4. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes (FIDELIO-DKD). *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219 - 29. doi:10.1056/NEJMoa2025845
5. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes (FIGARO-DKD). *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252 - 63. doi:10.1056/NEJMoa2110956
6. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: A prespecified analysis of the FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD trials. *Diabetes Care*. 2022;45(2):258 - 66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>  
Neuen BL, Oshima M, Perkovic V, Agarwal R, Arnott C, Bakris GL, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2019;139(24):2516 - 28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038777