

Potassium Binders for Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease

Kattareeya Jandaboot, Kittrawee Kritmetapak

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

Abstract

Hyperkalemia is a life-threatening complication of chronic kidney disease (CKD), particularly in patients with an estimated glomerular filtration rate of less than 45 mL/min/1.73 m². The colon is responsible for approximately 10% of total potassium excretion, whereas the kidneys account for the remaining 90%. Nevertheless, the colon can become an important site of potassium excretion in patients with CKD. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers, which can delay the progression of CKD and improve cardiovascular outcomes, usually require dose reduction or discontinuation when hyperkalemia occurs. Patiromer and sodium zirconium cyclosilicate (SZC) are potassium binders that provide alternatives to sodium polystyrene sulfonate and cause fewer gastrointestinal adverse effects. In randomized controlled studies of patients with hyperkalemia, patiromer and SZC have shown their clinical efficacy in reducing serum potassium levels with a good safety profile. These potassium binders may allow patients with CKD at risk for hyperkalemia to optimize RAAS blocker therapy. Further long-term studies are required to confirm the survival benefits of patiromer and SZC among patients with CKD.

Keywords: renal failure; kidney failure; electrolyte imbalance; electrolytes

Corresponding author: Kattareeya Jandaboot

Email: kattareeyajanda@gmail.com

Received: 9 March 2024; **Revised:** 3 April 2024; **Accepted:** 8 April 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ยาจับโพแทสเซียมสำหรับภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

แคทรียา จันดาบุตร, กิตติ์วี ฤทธิเมธากาญจน์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตในโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ในภาวะปกติพบว่าร้อยละ 10 ของการขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายเกิดขึ้นที่ลำไส้ใหญ่ ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 90 เกิดขึ้นที่ไต อย่างไรก็ตามลำไส้ใหญ่จะกลายเป็นตำแหน่งสำคัญที่ช่วยขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แม้ว่ากลุ่มยาด้านระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรนช่วยชะลอการเสื่อมของไตและลดภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมักจะถูกลดหรือหยุดยาดังกล่าว patiomer และ sodium zirconium cyclosilicate (SZC) เป็นยาจับโพแทสเซียมซึ่งเป็นทางเลือกแทนยา sodium polystyrene sulfonate เนื่องจากมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงพบว่า patiomer และ SZC มีประสิทธิภาพดีในการลดระดับโพแทสเซียมในเลือดและมีความปลอดภัย ยาจับโพแทสเซียมทั้ง 2 ชนิดนี้อาจช่วยให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงนั้นสามารถใช้กลุ่มยาด้านระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรนได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ส่วนผลกระทบบของ patiomer และ SZC ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมที่มีการติดตามผู้ป่วยนานเพียงพอต่อไป

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; เกลือแร่คั่ง; โพแทสเซียม; โพแทสเซียมสูง

บทนำ

โพแทสเซียม (potassium) เป็นแร่ธาตุสำคัญซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ สมดุลของน้ำ สมดุลกรด-ด่าง เป็นบัฟเฟอร์ของเม็ดเลือดแดง และจำเป็นในกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอและโปรตีนในร่างกาย ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) โรคเบาหวาน โรคหัวใจวาย และผู้ป่วยที่ใช้กลุ่มยาด้านระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรน (renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blocker)¹⁻³ โดยมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจวาย โรคหลอดเลือดหัวใจ และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต⁴⁻⁶

การรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงโดยการเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกทางปัสสาวะด้วยยาขับปัสสาวะมีประสิทธิภาพ

น้อยในผู้ป่วย CKD เนื่องจากมีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ลดลง⁷ และการเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกทางอุจจาระด้วยยาจับโพแทสเซียม (potassium binder หรือ potassium exchange resin) เช่น sodium polystyrene sulfonate ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในอดีตนั้นมีข้อจำกัดเรื่องผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร ยาจับโพแทสเซียมกลุ่มใหม่ได้แก่ patiomer และ sodium zirconium cyclosilicate (SZC) จึงมีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วย CKD โรคเบาหวาน โรคหัวใจวาย และผู้ป่วยที่ใช้ RAAS blocker⁸⁻¹⁰ โดยผู้ป่วยดังกล่าวมักต้องได้รับการลดขนาดยาหรือหยุดยา RAAS blocker เนื่องจากมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 50 เท่านั้นที่สามารถปรับเพิ่มขนาดยา RAAS blocker ได้สูงสุดตามเป้าหมาย¹¹ บทความนี้เป็นการทบทวน

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: แคทรียา จันดาบุตร

อีเมล: kattareeyajanda@gmail.com

รับบทความ: 9 มีนาคม 2567; **ปรับปรุงแก้ไข:** 3 เมษายน 2567; **รับตีพิมพ์:** 8 เมษายน 2567



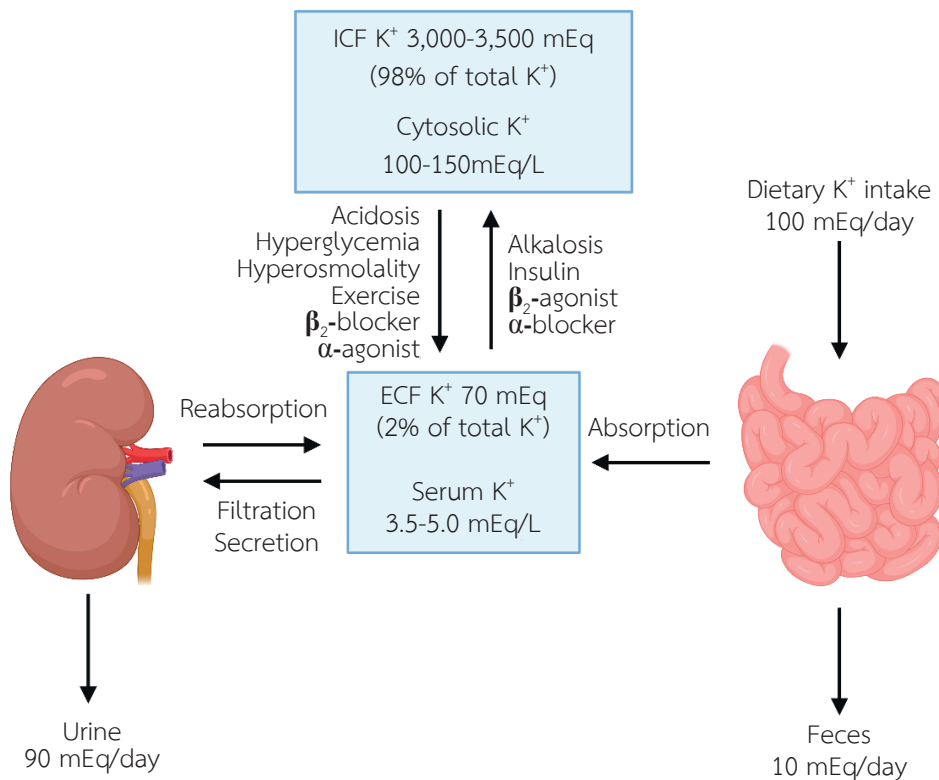
All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

วรรณกรรมเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของโพแทสเซียม กลไกการขับโพแทสเซียมของร่างกาย และการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญของ patiomer และ SZC ในการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

เมแทบอลิซึมของโพแทสเซียม

โพแทสเซียมทั้งหมดในร่างกายมนุษย์มี 3,000-4,000 มิลลิโมล ร่างกายได้รับโพแทสเซียมจากอาหารวันละ 100-120 มิลลิโมล ร้อยละ 98 ของโพแทสเซียมในร่างกายอยู่ภายในเซลล์โดยเฉพาะกล้ามเนื้อและตับ ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 2 อยู่ภายนอกเซลล์

ร่างกายขับโพแทสเซียมออกทางปัสสาวะร้อยละ 90 และขับออกทางอุจจาระร้อยละ 10 (รูปที่ 1)¹² อัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของโพแทสเซียมภายในเซลล์และภายนอกเซลล์เป็นปัจจัยสำคัญที่ควบคุมความต่างศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ (resting membrane potential) โดยภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงทำให้ความต่างศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์เป็นบวกมากขึ้น (depolarization) ทำให้เซลล์ถูกกระตุ้นได้ง่ายขึ้นโดยเฉพาะกล้ามเนื้อลายและกล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลให้เกิดอาการกล้ามเนื้อกระตุก อ่อนแรง หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะได้



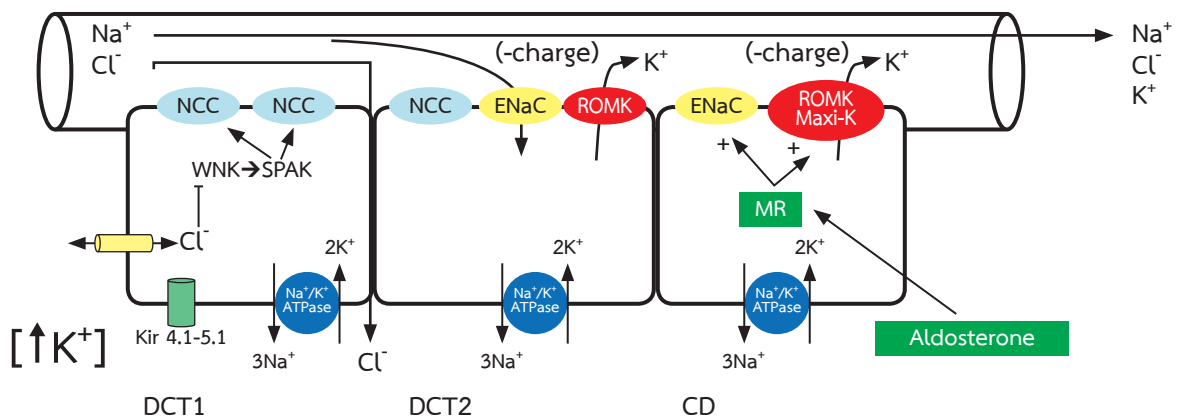
รูปที่ 1 แสดงสมดุลของโพแทสเซียมในร่างกาย

ECF, extracellular fluid; ICF, intracellular fluid

ดัดแปลงจาก Hoorn EJ, et al. Regulation of the Renal NaCl Cotransporter and Its Role in Potassium Homeostasis. *Physiol Rev.* 2020;100:321-56

ไตทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของโพแทสเซียมโดยการกรองผ่านโกลเมอรูลัส การดูดกลับ และการขับโพแทสเซียมที่หลอดไตฝอย (renal tubule) โดยตำแหน่งที่มีบทบาทสำคัญในการขับโพแทสเซียมคือ principal cell ของ collecting duct (รูปที่ 2) ฮอร์โมนที่ควบคุมการขับโพแทสเซียมที่ principal cell คือ aldosterone

ซึ่งสร้างจากต่อมหมวกไตชั้นนอก (adrenal cortex) ในภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจะกระตุ้นการหลั่ง aldosterone ทำให้เกิดการดูดกลับโซเดียมและน้ำร่วมกับเพิ่มการขับโพแทสเซียมที่ collecting duct¹²



รูปที่ 2 แสดงการขับโพแทสเซียมที่ principal cell ของ collecting duct การทำงานของ Na^+/K^+ -ATPase ที่ด้าน basolateral membrane ทำให้ความเข้มข้นของโซเดียมภายในเซลล์ลดลงและกระตุ้นให้เกิดการดูดกลับโซเดียมผ่านทาง ENaC ที่ด้าน apical membrane ทำให้ tubular lumen มีศักย์ไฟฟ้าเป็นลบเพิ่มขึ้น เนื่องจากคลอไรด์ซึ่งมีประจุลบถูกดูดกลับโดย paracellular absorption ได้ช้ากว่า จึงเกิดการกระตุ้นการขับโพแทสเซียมออกมาทาง ROMK ฮอโมน aldosterone จะจับกับ MR แล้วกระตุ้นการทำงานของ Na^+/K^+ -ATPase, ENaC และ ROMK นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ distal tubular flow ที่ collecting duct จะกระตุ้นการขับโพแทสเซียมผ่านทาง maxi- K^+ channel ที่ด้าน apical membrane ได้ เมื่อระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงจะเกิด depolarization ผ่าน Kir4.1/5.1 ที่ด้าน basolateral membrane และกระตุ้นให้คลอไรด์ไหลเข้าเซลล์ การเพิ่มขึ้นของคลอไรด์ภายในเซลล์จะยับยั้งการทำงานของ WNK ส่งผลให้ NCC ที่ด้าน apical membrane ทำงานลดลง จึงทำให้ distal sodium delivery ที่ collecting duct เพิ่มขึ้น และกระตุ้นการขับโพแทสเซียมออกมาทางปัสสาวะ

CD, collecting duct; DCT, distal convoluted tubule; ENaC, epithelial sodium channel; Kir, inwardly rectifying potassium channel; MR, mineralocorticoid receptor; NCC, sodium-chloride cotransporter; ROMK, renal outer medullary potassium channel; SPAK, SPS1-related proline/alanine-rich kinase; WNK, with-no-lysine kinase
ดัดแปลงจาก Palmer BF, Clegg DJ. *Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis.* 2019;74:682-95

การขับโพแทสเซียมออกทางลำไส้

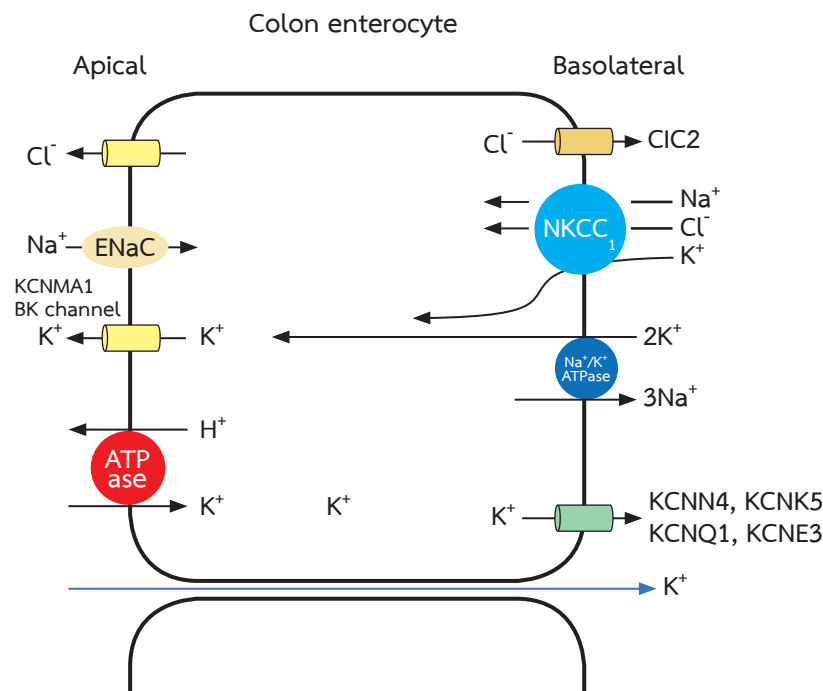
การขนส่งแบบใช้พลังงานผ่านเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ (active transport)

การขนส่งแบบ active transport เกิดขึ้นตลอดความยาวของลำไส้ใหญ่ โดยโพแทสเซียมจะถูกขนส่งเข้ามาในเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ใหญ่ผ่านทาง Na^+/K^+ -ATPase และ $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ cotransporter ที่ด้าน basolateral membrane และถูกขับออกจากเซลล์เข้าสู่โพรงลำไส้ใหญ่ผ่านทาง apical K^+ channel (BK channel) ที่ด้าน apical membrane (**รูปที่ 3**)¹³ ซึ่งตำแหน่งนี้ถูกกระตุ้นด้วยฮอโมน aldosterone เช่นเดียวกับที่ collecting duct ของไต ดังนั้นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage

kidney disease, ESKD) และไม่มีการทำงานของไตเหลืออยู่จึงเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้เมื่อใช้ยา RAAS blocker^{13,14}

การขนส่งแบบไม่ใช้พลังงานผ่านรอยต่อระหว่างเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ (passive transport)

การขนส่งแบบ passive transport เกิดขึ้นที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย โดยอาศัยความต่างศักย์ไฟฟ้า (electronegativity gradient) จากสารที่มีประจุลบภายในโพรงลำไส้ ทำให้เกิดแรงดึงดูดโพแทสเซียมออกมาทาง tight junction ของเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้^{13,14} นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ intraluminal flow จะกระตุ้นการขับโพแทสเซียมออกทางลำไส้ได้ เช่น ผู้ป่วย vasoactive intestinal peptide tumor (VIPoma) เป็นต้น¹⁵



รูปที่ 3 แสดงกลไกการขับโพแทสเซียมในโพรงลำไส้ใหญ่ โดยการทำงานของ Na^+/K^+ -ATPase และ $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ cotransporter ที่ด้าน basolateral membrane จะขนส่งโพแทสเซียมเข้ามาในเซลล์เยื่อบุลำไส้ และขับออกทาง large-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel (BK) ที่ด้าน apical membrane โดยฮอร์โมน aldosterone สามารถกระตุ้นการดูดกลับโซเดียมผ่านทาง ENaC และ กระตุ้นการขับคลอไรด์ผ่านทาง chloride channel ที่ด้าน apical membrane ทำให้เกิดศักย์ไฟฟ้าเป็นลบมากขึ้นในโพรงลำไส้ ซึ่งช่วยเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกทาง BK channel

ดัดแปลงจาก Tamargo J, Caballero R, Delpon E. New drugs for the treatment of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors--hype or hope?. *Discovery Medicine*. 2014 Nov 1;18(100):249-54.

ภาวะโพแทสเซียมสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงส่วนใหญ่พบเมื่อ GFR ต่ำกว่า 45 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ในระยะแรกที่ไตทำงานลดลงร่างกายจะปรับตัวโดยเพิ่มการขับโพแทสเซียมจากหน่วยไตที่เหลืออยู่ โดยพบว่ามีการเพิ่มขนาดและจำนวนเซลล์และไมโทคอนเดรียของ distal nephron¹⁶ เมื่อ GFR ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. อัตราการกรองของไตจะลดลงจนไม่สามารถขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงอื่น โดยเฉพาะการลดลงของ distal Na^+ delivery ในผู้ป่วยโรคหัวใจวาย และภาวะ hyporeninemic hypoaldosteronism ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน¹⁶ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจมีการปรับตัวโดยเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกทางลำไส้จากร้อยละ 10 เป็นร้อยละ 30-50¹⁴ อาการท้องผูกทำให้การเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลง กระตุ้นการดูดกลับโพแทสเซียมจากลำไส้ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วย CKD ได้

การรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

หลักการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง คือ การแก้ไขสาเหตุ โดยเฉพาะการหยุดยาที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง การให้ยา fludrocortisone ในผู้ป่วยที่พร่องฮอร์โมน aldosterone และการลดระดับโพแทสเซียมในเลือด ซึ่งมี 2 วิธี ได้แก่ การใช้ยากระตุ้นให้โพแทสเซียมเข้าสู่เซลล์มากขึ้น ได้แก่ การให้อินซูลิน ร่วมกับกลูโคส การพ่นยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น β_2 -adrenergic receptor และการให้โซเดียมไบคาร์บอเนตในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรด อีกวิธีคือการเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกจากร่างกาย ได้แก่ การขับโพแทสเซียมออกทางไตโดยการให้สารน้ำหรือยาขับปัสสาวะ การขับโพแทสเซียมโดยการบำบัดทดแทนไต ทั้งการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้องที่มีประสิทธิภาพและรวดเร็ว และการขับโพแทสเซียมออกทางอุจจาระโดยการให้ยาขับโพแทสเซียมในทางเดินอาหาร ในอดีตนิยมใช้ sodium polystyrene sulfonate ซึ่งอาศัยการแลกเปลี่ยนระหว่างโซเดียมในโครงสร้าง

ยากับโพแทสเซียมในโพรงลำไส้ใหญ่ โดย 1 กรัมของ sodium polystyrene sulfonate จับกับโพแทสเซียม 1 mEq แล้วขับออกมาทางอุจจาระ อย่างไรก็ตาม sodium polystyrene sulfonate ใช้เวลาอย่างน้อย 1-2 ชั่วโมงในการออกฤทธิ์ และอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในระบบทางเดินอาหารได้ เช่น ภาวะลำไส้เน่า (intestinal necrosis) เป็นต้น^{17,18} ดังนั้นในปัจจุบันจึงเริ่มมีการใช้ยาจับโพแทสเซียมชนิดใหม่ซึ่งมีประสิทธิภาพดีและมีผลข้างเคียงน้อย ได้แก่ patiomer และ sodium zirconium cyclosilicate (SZC)

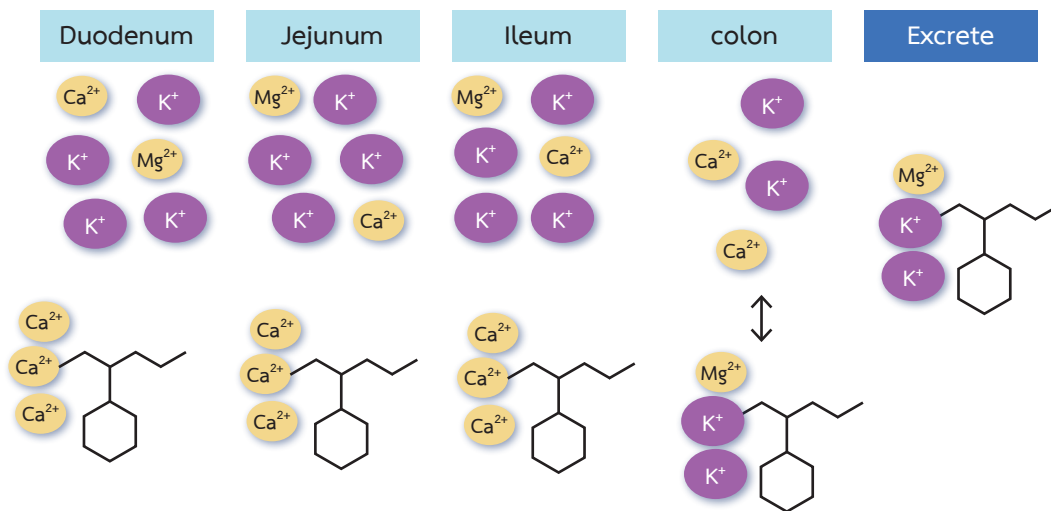
Patiomer sorbitex calcium

เป็นยาจับโพแทสเซียมที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration, USFDA) และองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency, EMA) เพื่อรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 และ 2560 ตามลำดับ¹⁹ อย่างไรก็ตาม patiomer ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการ

อาหารและยาของประเทศไทย

โครงสร้างทางเคมีและกลไกการออกฤทธิ์

Patiomer เป็นสารโพลิเมอร์อินทรีย์กลุ่ม organic calcium-potassium cation-exchange ที่ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร และถูกขับออกทางอุจจาระทั้งหมด ยาอยู่ในรูปผงแบ่งที่ไม่มีกลิ่นและรส โครงสร้างยาประกอบด้วย 2 ส่วน คือ patiomer ion เกิดจากการเชื่อมโยงเป็นร่างแหระหว่าง fluoroacrylate และ carboxylate group และ calcium-sorbitol counterion ซึ่งทำหน้าที่ดักจับโพแทสเซียม Patiomer ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดที่บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย โดยการดักจับโพแทสเซียมในทางเดินอาหารแตกต่างกับการปล่อยแคลเซียมออกจากโครงสร้างยานอกจากนี้ยังพบการแลกเปลี่ยนระหว่างแคลเซียมในโครงสร้างยากับไอออนบวกชนิดอื่นโดยเฉพาะแมกนีเซียม²⁰ (รูปที่ 4) patiomer 1 กรัม สามารถจับโพแทสเซียมได้ 8.5-8.8 มิลลิโมล โดยยาเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 7 ชั่วโมงหลังจากทานและออกฤทธิ์นาน 12-24 ชั่วโมง



รูปที่ 4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ patiomer โดยการแลกเปลี่ยนแบบไม่จำเพาะระหว่างแคลเซียมในโครงสร้างยากับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมภายในโพรงลำไส้

ขนาดและวิธีใช้ยา

Patiomer อยู่ในรูปแบบยาแขวนตะกอนและขยายตัวเล็กน้อยเมื่อผสมน้ำ ขนาดบรรจุมี 3 แบบ คือ 8.4, 16.8 และ 25.2 กรัม แนะนำให้เริ่มรับประทานขนาด 8.4 กรัม วันละ 1 ครั้ง และปรับเพิ่มขนาดยาตามระดับโพแทสเซียมในเลือดทุก 1 สัปดาห์ ครั้งละ 8.4 กรัม ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 25.2 กรัม วันละ 1 ครั้ง¹⁹ patiomer สามารถจับกับยา ciprofloxacin, levothyroxine และ metformin ในทางเดินอาหารได้ ดังนั้นจึงควรรับประทานยาห่างกันประมาณ 3 ชั่วโมง²¹

ประสิทธิภาพของยาในการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ patiomer ส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยโรคหัวใจวายและโรคไตจากเบาหวาน มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ที่สำคัญดังนี้ การศึกษา PEARL-HF²² ในผู้ป่วยโรคหัวใจวายหรือผู้ป่วย CKD ที่มี GFR ต่ำกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. จำนวน 105 ราย โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ patiomer 15 กรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลอกเป็นเวลา 28 วัน โดยทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับยา spironolactone ขนาด

25 มิลลิกรัม/วัน ผลการศึกษาพบว่าที่ 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ patiromer มีระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงโดยเฉลี่ย 0.22 mEq/L ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 0.23 mEq/L นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ patiromer มีสัดส่วนผู้ป่วยที่สามารถเพิ่มขนาดยา spironolactone เป็น 50 มิลลิกรัม/วัน ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 91 เทียบกับร้อยละ 74) และมีความสำคัญทางสถิติ

การศึกษา OPAL-HK ในผู้ป่วย CKD ระยะ 3-4²³ ที่ได้รับยา RAAS blocker จำนวน 237 ราย โดยแบ่งการศึกษาเป็น 2 ระยะ คือ ระยะ 4 สัปดาห์แรก (treatment phase) ผู้ป่วยทุกรายได้รับ patiromer ตามระดับโพแทสเซียมในเลือด (4.2 หรือ 8.4 กรัม วันละ 2 ครั้ง) และปรับขนาดยาจนระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 3.8 ถึง 5.1 mEq/L ต่อมาในระยะที่ 2 (withdrawal phase) คัดเลือกผู้ป่วยจำนวน 107 ราย ที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดตามเป้าหมาย โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ patiromer ต่อในขนาดเดิม และกลุ่มที่เปลี่ยนเป็นยาหลอก ติดตามผู้ป่วยต่ออีก 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าที่ 4 สัปดาห์แรก กลุ่มที่ได้รับ patiromer มีค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลง 1.01 ± 0.03 mEq/L และเมื่อครบ 8 สัปดาห์ พบว่าร้อยละ 60 ของกลุ่มยาหลอกมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ส่วนกลุ่มที่ได้รับ patiromer มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเพียงร้อยละ 15 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษา AMETHYST-DN²⁴ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานร่วมกับ CKD ระยะ 3-4 ที่ได้รับยา RAAS blocker จำนวน 306 ราย ทำการสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงเล็กน้อย (5.0-5.5 mEq/L) สุ่มเป็น 3 กลุ่มย่อย และให้ patiromer ขนาด 4.2, 8.4 และ 12.6 กรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงปานกลาง (5.5-6.0 mEq/L) สุ่มเป็น 3 กลุ่มย่อย และให้ patiromer ขนาด 8.4, 12.6, และ 16.8 กรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 52 สัปดาห์ พบว่าระดับโพแทสเซียมในเลือดเริ่มลดลงที่ 48 ชั่วโมงหลังให้ยาและเข้าสู่ระดับปกติใน 48 ชั่วโมงในกลุ่มที่ 1 และ 1 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ 2 โดย patiromer สามารถรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้คงที่ได้ตลอด 52 สัปดาห์ และขนาดยา patiromer มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ลดลงในทั้ง 2 กลุ่ม

ต่อมาการศึกษาจากข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในผู้ป่วย end-stage kidney disease (ESKD) ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 527 รายที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 61) ใช้ patiromer ขนาด 8.4 กรัม/วัน ระดับโพแทสเซียมในเลือดโดยเฉลี่ยลดลง 0.5 mEq/L และลดลง 1 mEq/L ในผู้ป่วยที่มีระดับ

โพแทสเซียมในเลือด ≥ 6.5 mEq/L²⁵ ล่าสุดมีการศึกษาชื่อ DIAMOND ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) จำนวน 1,195 ราย โดยในระยะ run-in-phase ให้ผู้ป่วยใช้ RAAS blocker ร่วมกับควบคุมระดับโพแทสเซียมในเลือดให้คงที่โดยใช้ patiromer ขนาด 8.4, 16.8 หรือ 25.2 กรัม/วัน หลังจากนั้นสุ่มแบ่งผู้ป่วยจำนวน 878 ราย ออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 ให้ยา patiromer ต่อเนื่องและกลุ่มที่ 2 เปลี่ยนเป็นยาหลอกแทน เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนานโดยเฉลี่ย 27 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ patiromer และยาหลอกมีระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 0.03 และ 0.13 mEq/L ตามลำดับ ($P < 0.001$) อุบัติการณ์ของภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (> 5.5 mEq/L) ลดลงร้อยละ 37 ในกลุ่มที่ได้รับ patiromer นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ patiromer มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ต้องลดหรือหยุดยา mineralocorticoid receptor antagonist น้อยกว่ากลุ่มยาหลอกและมีความสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 13.9 เทียบกับร้อยละ 19.4; $P = 0.006$) โดยทั้ง 2 กลุ่มมีผลข้างเคียงของยาไม่แตกต่างกัน²⁶

ความปลอดภัยและผลข้างเคียง

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review)^{27, 28} ในผู้ป่วยที่ได้รับ patiromer เทียบกับยาหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้งในด้านผลข้างเคียงทั่วไป และผลข้างเคียงที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม อาจมีข้อจำกัดในเรื่องความแตกต่างของแต่ละการศึกษา (heterogeneity) โดยพบผลข้างเคียงด้านระบบทางเดินอาหารบ่อยที่สุด ได้แก่ ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ และอาเจียน รองลงมา ได้แก่ ภาวะแมกนีเซียมและโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เนื่องจากการแลกเปลี่ยนระหว่างแคลเซียมในโครงสร้างยากับไอออนบวกชนิดอื่นโดยเฉพาะแมกนีเซียมในโพรลาล์

Sodium zirconium cyclosilicate (SZC)

เป็นยาขับโพแทสเซียมทางลำไส้โดยมีแนวคิดมาจากการใช้สารประกอบของเซอร์โคเนียม (zirconium) และซิลิเกต (silicate) เพื่อดักจับแอมโมเนียมในผู้ป่วยโรคตับหรือไตวาย เนื่องจากขนาดไอออนของโพแทสเซียมใกล้เคียงกับแอมโมเนียม²⁹ SZC ได้รับการรับรองจาก USFDA และ EMA เพื่อรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561³⁰ อย่างไรก็ตาม SZC ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย

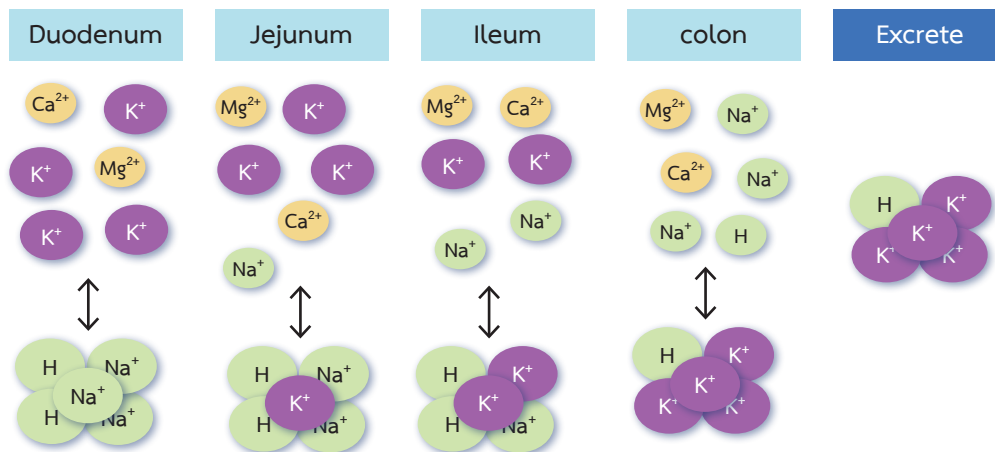
โครงสร้างทางเคมีและกลไกการออกฤทธิ์

SZC เป็นสารอนินทรีย์ในกลุ่ม inorganic sodium-potassium cation-exchange ในรูปผงแป้งสีขาว ไม่มีกลิ่นและรส โครงสร้างยาประกอบด้วยเซอร์โคเนียม ซิลิเกต ไฮโดรเจน

และโซเดียม โดยมีโซเดียมเป็นองค์ประกอบประมาณ 80 มิลลิกรัม/กรัม คุณสมบัติสำคัญของ SZC คือ ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร และถูกขับออกทางอุจจาระทั้งหมด SZC เป็นสารประกอบที่โครงสร้างมีรูพรุนซึ่งมีขนาดใกล้เคียงกับโพแทสเซียม ดังนั้นยาจึงมีความจำเพาะต่อการจับโพแทสเซียมมากกว่าไอออนบวกชนิดอื่นประมาณ 25 เท่า และสามารถจับโพแทสเซียมได้มากกว่า sodium polystyrene sulfonate ถึง 9.3 เท่า^{29,31}

SZC ออกฤทธิ์ตลอดทางเดินอาหาร โดยการดักจับโพแทสเซียม

ในโพรงทางเดินอาหารแลกกับการปลดปล่อยไฮโดรเจนและโซเดียมออกจากโครงสร้างยา (รูปที่ 5) SZC 1 กรัม สามารถจับโพแทสเซียมได้ประมาณ 3 มิลลิโมล โดยยาเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากทานยาและออกฤทธิ์นาน 12 ชั่วโมง แม้ว่า SZC อาจจับโพแทสเซียมตั้งแต่ในโพรงลำไส้เล็ก แต่ความเข้มข้นของโพแทสเซียมในโพรงลำไส้เล็กน้อยกว่าในโพรงลำไส้ใหญ่ (5-20 เทียบกับ 70-80 mEq/L) ดังนั้นตำแหน่งสำคัญที่ยาออกฤทธิ์จึงอาจเป็นลำไส้ใหญ่



รูปที่ 5 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ sodium zirconium cyclosilicate โดยการแลกเปลี่ยนแบบจำเพาะระหว่างไฮโดรเจนและโซเดียมในโครงสร้างยากับโพแทสเซียมภายในโพรงลำไส้

ขนาดและวิธีใช้ยา

SZC อยู่ในรูปแบบยาแขวนตะกอน เป็นยาชนิดรับประทานโดยการผสมน้ำ ขนาดบรรจุมี 2 แบบ คือ 5 และ 10 กรัม ในระยะแรกที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ให้เริ่มรับประทานขนาด 10 กรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 48 ชั่วโมง ต่อมาในระยะหลังให้ลดขนาดยาเหลือ 10 กรัม วันละ 1 ครั้ง หลังจากนั้นปรับขนาดยาครั้งละ 5 กรัม ทุก 1 สัปดาห์ โดยพิจารณาจากระดับโพแทสเซียมในเลือด โดยขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่องคือ 5 กรัม วันเว้นวัน จนถึง 15 กรัม/วัน³⁰ สำหรับผู้ป่วย ESKD ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด แนะนำขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่อง 5 กรัม/วัน หรือเพิ่มเป็น 10 กรัม/วัน ในผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือด ≥ 6.5 mEq/L และปรับเพิ่มเป็น 5-15 กรัม/วัน ในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด³² SZC มีความจำเพาะต่อการจับโพแทสเซียม ดังนั้นจึงอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) น้อยกว่า patiomer

ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

มีการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ SZC ในการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โดยการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมมีดังนี้ การศึกษาของ Ash และคณะ³³ ซึ่ง

เป็น randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วย CKD ระยะ 3 จำนวน 90 ราย ที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 5.0-6.0 mEq/L โดยสุ่มให้ SZC ขนาด 0.3, 3 และ 10 กรัม หรือยาหลอก รับประทานวันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่าที่ 48 ชั่วโมง กลุ่มที่ได้รับ SZC ขนาด 3 และ 10 กรัม มีระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสามารถรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกนาน 3.5 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ต่อมาการศึกษาชื่อ HARMONIZE³⁴ ซึ่งเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 5.0-6.5 mEq/L โดยแบ่งการศึกษาเป็น 2 ระยะ คือ ระยะที่ 1 (correction phase) ให้ SZC ขนาด 10 กรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง เพื่อให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และระยะที่ 2 (maintenance phase) สุ่มผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม โดยให้ SZC ขนาด 5, 10, 15 กรัม วันละ 1 ครั้ง เทียบกับยาหลอก เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ SZC มีจำนวน 237 ราย (ร้อยละ 66 มี CKD ร่วมด้วย) ผลการศึกษาพบว่าในระยะที่ 1 ระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลง

จาก 5.6 เป็น 4.5 mEq/L โดยระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ 1, 24 และ 48 ชั่วโมง ลดลงโดยเฉลี่ย 0.2, 0.7 และ 1.1 mEq/L ตามลำดับ ในระยะที่ 2 พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ SZC ทั้ง 3 ขนาด สามารถรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติตลอดระยะเวลา 4 สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Zannad และคณะ³⁵ เมื่อเพิ่มระยะเวลาของการศึกษาโดยให้ SZC ขนาด 5-10 กรัม วันละครั้ง และติดตามนาน 337 วัน ในประชากรเดียวกันกับการศึกษา HARMONIZE พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 98 มีค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือด <5.5 mEq/L³⁶

ในผู้ป่วย ESKD ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด มีการศึกษาชื่อ DIALIZE ของ Fishbane และคณะ³² ในผู้ป่วยจำนวน 196 รายที่ฟอกเลือด 3 ครั้ง/สัปดาห์ และมีภาวะโพแทสเซียมในเลือด ≥ 5.4 mEq/L ระยะเวลาที่ศึกษานาน 8 สัปดาห์ โดยแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ระยะที่ 1 (4 สัปดาห์แรก) เป็นการปรับขนาด SZC เพื่อลดระดับโพแทสเซียมในเลือดให้ <5.0 mEq/L ในวันฟอกเลือด โดยเริ่มจาก 5-15 กรัม/วัน ในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด ระยะที่ 2 เป็นการให้ SZC ในขนาดที่เหมาะสมเป็นเวลาต่อเนื่องอีก 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือด 4.0-5.0 mEq/L ในกลุ่มที่ได้รับ SZC มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 41.2 เทียบกับ ร้อยละ 1; $P < 0.001$) ในขณะที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงแบบเร่งด่วนของทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 2.1 เทียบกับ ร้อยละ 5.1)

การศึกษา SZC ในผู้ป่วยโรคหัวใจวายนั้นมีการวิเคราะห์ผลการศึกษาในกลุ่มย่อยใน HARMONIZE³⁷ ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 94 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือด 3.5-5.0 mEq/L ตลอดระยะเวลา 4 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับ SZC (ร้อยละ 91) มีจำนวนมากกว่ากลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 40) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ยังรับประทานยา RAAS blocker อย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้จำแนกสาเหตุและความรุนแรงของโรคหัวใจวาย

เนื่องจาก SZC เริ่มลดระดับของโพแทสเซียมในเลือดได้ที่ 1 ชั่วโมง จึงมีการศึกษาประสิทธิภาพของ SZC ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน³⁸ จำนวน 70 ราย ที่มีระดับโพแทสเซียม

ในเลือด ≥ 5.8 mEq/L โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ SZC ขนาด 10 กรัม ที่ 1, 4 และ 10 ชั่วโมง และกลุ่มยาหลอก โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการรักษาด้วยอินซูลินร่วมกับกลูโคส และตรวจระดับโพแทสเซียมในเลือดที่เวลาต่าง ๆ ผลการศึกษาที่ 4 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มที่ได้ SZC มีระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.41 เทียบกับ -0.27 mEq/L) และมีค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่าตั้งแต่ชั่วโมงที่ 2 หลังได้ยา

ล่าสุดมีการศึกษาชื่อ ZS-005 เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาวของ SZC ในแผนกผู้ป่วยนอกโดยไม่ต้องจำกัดอาหารและการใช้ยา โดยในระยะแรก (correction phase) ผู้ป่วยจำนวน 751 ราย ได้รับ SZC ขนาด 10 กรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 24-72 ชั่วโมง จนกระทั่งระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 3.5-5.0 mEq/L ต่อมาในระยะที่ 2 (maintenance phase) ผู้ป่วยจำนวน 746 ราย (ร้อยละ 99) ได้รับ SZC ขนาด 5 กรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 เดือน โดยปรับขนาดยาเพื่อควบคุมระดับโพแทสเซียมในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ พบว่าผู้ป่วยได้รับ SZC โดยเฉลี่ย 7.2 กรัม/วัน โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือด ≤ 5.1 และ ≤ 5.5 mEq/L จำนวนร้อยละ 88 และ 99 ตามลำดับ ระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงโดยเฉลี่ย 0.72 mEq/L ที่ 24 ชั่วโมง³⁹ จากการศึกษาเดียวกันเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยพบว่า SZC สามารถลดระดับโพแทสเซียมในเลือดได้เท่าเทียมกันทั้งในผู้ป่วยที่มี GFR <30 หรือ ≥ 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.⁴⁰

ความปลอดภัยและผลข้างเคียง

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบซึ่งรวบรวมการศึกษานานในผู้ป่วยที่ได้รับ SZC เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่า SZC ทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR, 1.49; 95% CI, 1.06-2.08; $n = 629$; $I^2 = 52\%$) แต่ในด้านผลข้างเคียงที่รุนแรงนั้นไม่มีความแตกต่างกัน โดยพบผลข้างเคียงด้านระบบทางเดินอาหารบ่อยที่สุด ได้แก่ ท้องเสีย ท้องผูก คลื่นไส้ และอาเจียน นอกจากนี้ยังพบอาการบวมได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ใช้ SZC ขนาด 15 กรัม/วัน เนื่องจากยามีโซเดียมเป็นส่วนประกอบ ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังภาวะน้ำเกินหรือหัวใจวาย และจำกัดปริมาณเกลือในอาหารหรือปรับขนาดยาขับปัสสาวะร่วมด้วย^{27, 28}

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อแตกต่างระหว่าง patiomer และ sodium zirconium cyclosilicate (SZC)

คุณสมบัติ	Patiomer	SZC
การขึ้นทะเบียนยา	องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2558, องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป พ.ศ. 2560	องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และ องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป พ.ศ. 2561
โครงสร้างทางเคมี	สารอินทรีย์ในรูปโพลิเมอร์ ไม่มีกลิ่นและรส	สารอนินทรีย์ในรูปคริสตัล ไม่มีกลิ่นและรส
กลไกการออกฤทธิ์	แลกเปลี่ยนแบบไม่จำเพาะระหว่างแคลเซียมในโครงสร้างยากับโพแทสเซียมและไอออนบวก โดยเฉพาะแมกนีเซียมภายในโพรงลำไส้	แลกเปลี่ยนแบบจำเพาะระหว่างไฮโดรเจนและโซเดียมในโครงสร้างยากับโพแทสเซียมภายในโพรงลำไส้
ตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์	ลำไส้ใหญ่	ตลอดทางเดินอาหาร
ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์	7 ชั่วโมง	1 ชั่วโมง
ระยะเวลาเฉลี่ยที่ทำให้ระดับโพแทสเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติ	2-7 วัน	24-48 ชั่วโมง
ขนาดยาที่ใช้รักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	เริ่มต้น 8.4 กรัม วันละ 1 ครั้ง และปรับเพิ่มขนาดยา ครั้งละ 8.4 กรัม ทุก 1 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 25.2 กรัม/วัน	ระยะแรกที่โพแทสเซียมในเลือดสูง: 10 กรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 48 ชั่วโมง ระยะต่อเนื่อง: 10 กรัม วันละ 1 ครั้ง และปรับขนาดยา ครั้งละ 5 กรัม ทุก 1 สัปดาห์ (ขนาดยาที่แนะนำคือ 5 กรัม วันเว้นวัน จนถึง 15 กรัม/วัน) ผู้ป่วยฟอกเลือด: แนะนำขนาดยาต่อเนื่อง 5 กรัม/วัน และปรับเพิ่มเป็น 5-15 กรัม/วัน ในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด
ผลข้างเคียง	อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ และอาเจียน ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ	อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ และอาเจียน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ อาการบวม

สรุป

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเป็นอุปสรรคสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วย CKD โรคเบาหวาน และโรคหัวใจวาย ไม่สามารถเข้า RAAS blocker ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แม้ว่า sodium polystyrene sulfonate ถูกใช้อย่างแพร่หลายในอดีตแต่มีข้อจำกัดเรื่องผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร patiomer และ SZC เป็นยาจับโพแทสเซียมกลุ่มใหม่ที่ได้รับการรับรองจาก USFDA และ EMA เพื่อใช้รักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ช่วยให้ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสามารถเข้า RAAS blocker ได้มากขึ้น รวมถึงมีการศึกษายืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาว โดย SZC ออกฤทธิ์เร็วภายใน 1 ชั่วโมง จึงอาจใช้เป็นยาจับโพแทสเซียมในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะโพแทสเซียมสูงได้ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ patiomer และ SZC ได้แก่ ท้องเสีย ท้องผูก คลื่นไส้ และอาเจียน โดยส่วนใหญ่ไม่รุนแรง patiomer อาจทำให้เกิดภาวะแมกนีเซียมใน

เลือดต่ำ ส่วน SZC อาจทำให้เกิดอาการบวมได้ ผลกระทบของ patiomer และ SZC ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย CKD นั้น ต้องการการศึกษาเพิ่มเติมที่มีการติดตามผู้ป่วยนานเพียงพอต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24:315-8.
- Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:90-100.
- Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Sanchez RG, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical

- outcomes-a Danish population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(9):1610-20.
4. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, Rossignol P, Núñez E, Bodi V, et al. Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality. *Circulation*. 2018;137:1320-30.
 5. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Sakhuja A, Mao MA, Erickson SB. Impact of admission serum potassium on mortality in patients with chronic kidney disease and cardiovascular disease. *QJM*. 2017;110:713-9.
 6. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol*. 2017;46:213-21.
 7. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:653-62.
 8. Epstein M. Hyperkalemia constitutes a constraint for implementing renin-angiotensin-aldosterone inhibition: the widening gap between mandated treatment guidelines and the real-world clinical arena. *Kidney Int Suppl* (2011). 2016;6:20-8.
 9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137-61.
 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42 Suppl 1:S103-23.
 11. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreich N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21 Suppl 11:S212-20.
 12. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74:682-95.
 13. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. New drugs for the treatment of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors--hype or hope?. *Discovery Medicine*. 2014 Nov 1;18(100):249-54.
 14. Mathialahan T, MacLennan KA, Sandle LN, Verbeke C, Sandle GI. Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease. *J Pathol*. 2005;206:46-51.
 15. van Dinter TG, Jr., Fuerst FC, Richardson CT, Ana CA, Polter DE, Fordtran JS, et al. Stimulated active potassium secretion in a patient with colonic pseudo-obstruction: a new mechanism of secretory diarrhea. *Gastroenterology*. 2005;129:1268-73.
 16. Yamada S, Inaba M. Potassium Metabolism and Management in Patients with CKD. *Nutrients*. 2021;13(6):1751.
 17. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med*. 2013;126:264.e9-24.
 18. Wong SWS, Zhang G, Norman P, Welihinda H, Wijeratne DT. Polysulfonate Resins in Hyperkalemia: A Systematic Review. *Can J Kidney Health Dis*. 2020;7:2054358120965838.
 19. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approvals and Databases:VELTASSA 2015 [December 18, 2022]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm474619.htm>.
 20. Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, Lee L, Salaymeh F, et al. Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21:456-65.
 21. Lesko LJ, Offman E, Brew CT, Garza D, Benton W, Mayo MR, et al. Evaluation of the Potential for Drug Interactions With Patiromer in Healthy Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(5):434-46.
 22. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:820-8.
 23. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasis Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372:211-21.
 24. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:151-61.

25. Kovesdy CP, Rowan CG, Conrad A, Spiegel DM, Fogli J, Oestreicher N, et al. Real-World Evaluation of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2019;4(2):301-9.
26. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J.* 2022;43(41):4362-73.
27. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. *Pharmacotherapy.* 2017;37:401-11.
28. Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, Baniya R, Cable CA, Kashiouris MG, et al. Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate in Treatment of Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2021;95:100635.
29. Chaitman M, Dixit D, Bridgeman MB. Potassium-Binding Agents for the Clinical Management of Hyperkalemia. *P T.* 2016;41:43-50.
30. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approvals and Databases:LOKELMA 2018 [December 18, 2022]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm609666.html>.
31. Stavros F, Yang A, Leon A, Nuttall M, Rasmussen HS. Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One.* 2014;9:e114686.
32. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:1723-33.
33. Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int.* 2015;88:404-11.
34. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:2223-33.
35. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Fishbane S, Ash SR, Martins JG, et al. Sodium zirconium cyclosilicate increases serum bicarbonate concentrations among patients with hyperkalaemia: exploratory analyses from three randomized, multi-dose, placebo-controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:871-83.
36. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Singh B, Packham DK, Al-Shurbaji A, et al. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. *Am J Nephrol.* 2019;50:473-80.
37. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Piña IL, McCullough PA, Filippatos G, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1050-6.
38. Peacock WF, Rafique Z, Vishnevskiy K, Michelson E, Vishneva E, Zvereva T, et al. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (ENERGIZE). *Acad Emerg Med.* 2020;27:475-86.
39. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):798-809.
40. Roger SD, Lavin PT, Lerma EV, McCullough PA, Butler J, Spinowitz BS, et al. Long-term safety and efficacy of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: comparative results from an open-label, Phase 3 study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):137-50.