新藥介紹：LOKELMA®（Sodium zirconium cyclosilicate）

郭怡鑫 黃美智

一、前言

鉀離子是細胞內主要的陽離子，體內的鉀約有98%存在細胞裡面，而其中又以存在肌肉內最多，約70%，其次是骨頭。因此鉀離子是讓身體產生神經和肌肉功能很重要的角色。

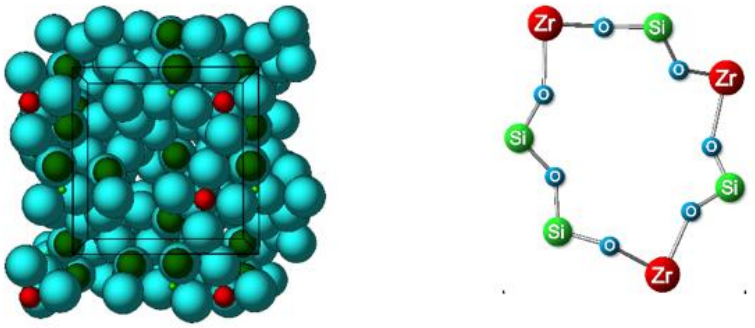
在血液中，鉀離子的正常值為4～5 mEq/L，超過即為高血鉀。高血鉀症（Hyperkalemia）是臨床上常見的電解質異常，尤其好發於有腎臟疾病、心臟衰竭或使用某些藥物（如RAAS抑制劑）的患者。當血鉀濃度異常升高時，可能導致心律不整、心臟傳導異常、肌肉癱瘓等嚴重併發症。臨床上有降血鉀的七大招，會根據病人的臨床症狀以及升高的程度來選擇。

第一種是靜脈注射鈣離子（主要使用葡萄糖酸鈣或氯化鈣），因幾分鐘內就能夠產生作用，所以常是第一個被使用的。雖然不能降低鉀，但能夠穩定心肌細胞，直接拮抗高血鉀時細胞膜上電位的改變，達到保護心臟及降低心律不整發生的風險。第二種是靜脈注射胰島素加葡萄糖，促使細胞外的鉀回到細胞內，能夠快速暫時降低鉀的濃度，不過須監測監測血糖，避免低血糖發生。第三種是碳酸氫鈉，是用在有合併有代謝性酸中毒的病人身上，讓血液鹼化後，間接促使鉀離子回細胞內。第四種是使用β2交感神經致效劑，透過吸入Albuterol，促使鉀離子回細胞內，可以降低0.5～1.5 mEq/L，此方法常作為胰島素加上葡萄糖的輔助治療。研究顯示兩者併用，能夠降低約1.2～1.5 mEq/L，但可能造成心搏過速、心絞痛，有冠心病的患者須避免。以上是急症的治療方式，但最重要希望可以達到的還是直接把鉀排出體內。第五種是使用環型（Loop）利尿劑，透過尿液的排出，讓鉀離子一起排出身體，但劑量需要依照腎功能做調整，也要注意低血鉀的風險，因此比較常用在急症治療時的輔助使用，或是短期內需要快速降低血鉀。第六種是使用陽離子交換樹脂，透過交換腸道中的鉀離子，將鉀離子置換成其他陽離子（例如鈉或鈣離子），從而促使鉀離子隨著糞便排出，降低血液中的鉀濃度。因為起始作用的時間較久，所以較常用在慢性高血鉀的患者的長期控制。第七種是利用血液透析，通常用在嚴重腎功能受損的患者，以及以上所有方式都無法降低血鉀時會考慮使用，能夠最有效的降低血鉀的濃度。而今天要介紹的藥物，屬於作用機轉類似陽離子交換樹脂的藥物LOKELMA®（Sodium Zirconium Cyclosilicate）。

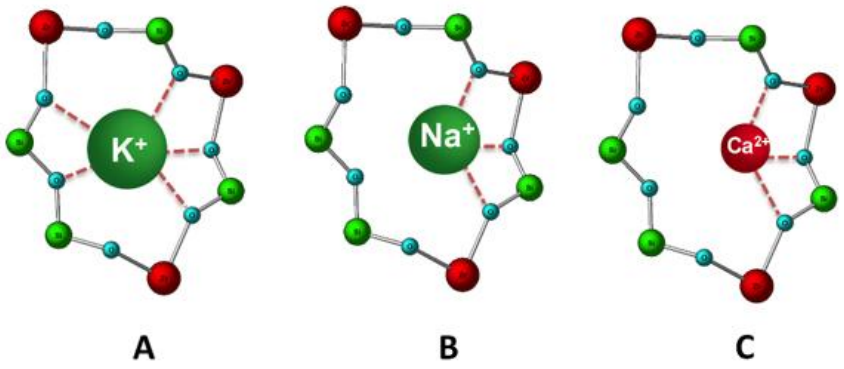
二、作用機轉及藥物動力學

常見的陽離子交換樹脂有Sodium Polystyrene Sulphonate（SPS）、Calcium Polystyrene Sulfonate（CPS）、Patiromer。這些樹脂類藥物會在腸道中將鈉離子或鈣離子交換給腸道，並從腸道中結合鉀離子，使鉀離子隨著糞便一起排出。而今天要介紹的LOKELMA®（Sodium Zirconium Cyclosilicate）雖然機轉類似陽離子交換樹脂類藥物，但結構卻相差甚多。LOKELMA®是有微孔洞的無機晶體化合物，結構分別由八面體和四面體氧配位的Zr和Si原子組成。不對稱的七元環孔形成了微孔洞，大小約3Å，與未水和的鉀離子直徑大小（2.98 Å）相似。而像鈉離子（2.34 Å）或是鈣離子（2.00 Å）因為太小，所以無法最大化的與孔洞中的氧原子作用。因此能更加有選擇性的與鉀離子結合。根據體外試驗，LOKELMA®對於二價離子Ca2+和Mg2+的交換容量低於0.05 mEq/g，即分析方法的定量下限。基於此定量下限，LOKELMA®對 K+的選擇性是對Ca2+或Mg2+的25倍以上。

LOKELMA®的結構圖如圖一及圖二。



圖一、藍色球體=氧原子；紅色球體=鋯原子；綠色球體=矽原子。[7]



圖二、與離子的作用[7]

LOKELMA®藉由在胃腸道管腔中與鉀離子結合，以增加糞便中鉀的排除。與鉀結合可降低胃腸道管腔中游離鉀濃度，進而降低血清鉀濃度。在一項對健康受試者給與LOKELMA®5 g或10 g每天1次共四天的試驗中，血清鉀濃度和尿鉀排泄總量的劑量依賴性減少伴隨著糞便鉀排泄量的平均值增加。未觀察到尿鈉排泄量有統計學意義的變化。LOKELMA®對血清鈣、鎂和鈉濃度沒有影響。

LOKELMA®顯示在體外和體內會與銨（NH4+）結合，從而排除銨並增加血清中碳酸氫鹽（HCO3-）濃度。根據試驗，接受LOKELMA®治療的病人，其碳酸氫鹽濃度在每天一次5 g劑量下增加1.1 mmol/L，在每天一次10 g劑量下增加2.3 mmol/L，在每天一次15 g劑量下增加2.6 mmol/L，而接受安慰劑的病人平均增加0.6 mmol/L。

又與安慰劑組相比（+14%），LOKELMA®組顯示血清醛固酮濃度發生變化（範圍：-30%～-31%）。醛固酮主要的作用促進腎臟再吸收鈉、排出鉀。因為LOKELMA®會降低血中鉀離子濃度，因此會間接導致醛固酮分泌減少。但未觀察到對收縮壓和舒張壓的影響。

對於血尿素氮（BUN），在5 g（-1.1 mg/dl）和10 g（-2.0 mg/dl）每天3次組觀察到平均值降低，而在安慰劑組（0.8 mg/dl）和低劑量LOKELMA®組（0.3 mg/dl），則觀察到BUN平均值小幅增加。

LOKELMA®服用後1小時便會降低血清鉀的濃度，並且在48小時治療期間血清鉀濃度會持續下降。在不繼續治療的病人中，鉀濃度會升高。起始血清鉀濃度與效應大小密切相關，起始血鉀濃度較高的病人，其血鉀降低幅度較大。

LOKELMA®為無味、白色至灰色的不溶性口服懸液用粉劑，不含賦形劑。粒徑大小平均20 μm。LOKELMA®的化學式為Na~1.5H~0.5ZrSi3O9•2–3H2O。LOKELMA®台灣有兩種規格含量，口服懸液用粉劑5克（每包含5克的Sodium Zirconium Cyclosilicate；約400毫克的鈉）以及口服懸液用粉劑10克（每包含10克的Sodium Zirconium Cyclosilicate；約800毫克的鈉）。

此藥物為不溶性化合物，不受酵素代謝，並會由糞便排除。根據臨床試驗表明它不會被全身吸收。在大鼠進行的體內質量平衡試驗中，LOKELMA®在糞便中回收，沒有全身吸收的證據。由於這些因素及其不溶性，尚未進行體內或體外試驗來檢查它對細胞色素P450（CYP450）酵素或轉運蛋白活性的影響。

因為LOKELMA®屬於陽離子交換劑，雖然對鉀離子的親和力最大，但若體內的鉀離子變少時，因為藥物機轉的關係，所以也會交換其他的一些陽離子，像是氫離子（H+）。根據仿單，吸收一些氫離子會暫時增加胃pH值，對於生體可用率具有pH依賴性的併用藥物而言，會導致溶解度和吸收動力學發生變化。因此，LOKELMA®應該在服用生體可用率具有臨床意義的胃pH依賴性的口服藥之前至少2小時或服用後2小時給藥。

像是Azole類抗黴菌藥物（Ketoconazole、Itraconazole、Posaconazole）、抗HIV藥物（Atazanavir、Nelfinavir、Indinavir、Ritonavir、Saquinavir、Raltegravir、Ledipasvir、Rilpivirine）、酪氨酸激酶抑制劑（Erlotinib、Dasatinib、Nilotinib）。

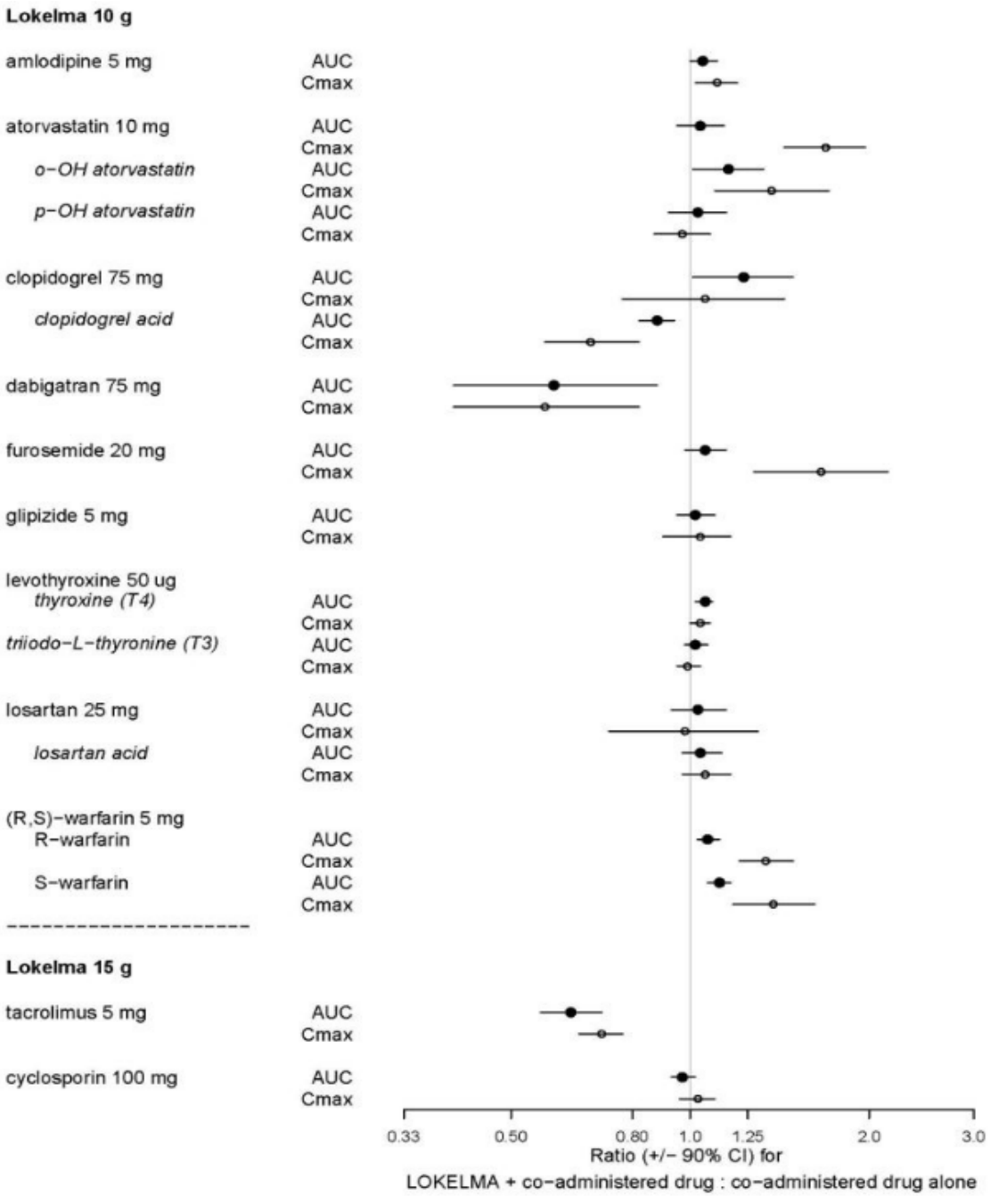
目前已經在體外測試36種藥物來確認可能的交互作用，其中有16種未顯示有交互作用（Allopurinol、Apixaban、Aspirin、Captopril、Cyclosporine、Digoxin、Ethinyl estradiol、Lisinopril、Magnesium、Metformin、Phenytoin、Prednisone、Propranolol、Quinapril、Spironolactone和Ticagrelor）。在後續健康自願受試者使用LOKELMA® 10 g的測試中，Losartan、Glipizide和Levothyroxine在與LOKELMA®併用時，暴露量未顯示任何改變。存在體外交互作用的20種藥物中，有9種顯示會產生體內的交互作用。與LOKELMA®併用時，弱酸類藥物（例如Furosemide和Atorvastatin）的全身性暴露增加，弱鹼類藥物（例如Dabigatran）的全身性暴露則降低。圖三為LOKELMA® 10 g或5 g劑量對其他口服藥物在藥物動力學上之暴露量的影響。

LOKELMA®會增加Atorvastatin的血清濃度，風險等級Risk B。LOKELMA®會增加Furosemide的血清濃度，風險等級Risk B。LOKELMA®會增加Warfarin的血清濃度，風險等級Risk D。LOKELMA®會降低Clopidogrel活性代謝物的血清濃度，風險等級Risk D。LOKELMA®會降低Dabigatran Etexilate的血清濃度，風險等級Risk D。LOKELMA®會降低Tacrolimus的血清濃度，風險等級Risk D。

受藥物交互作用影響的藥品與機轉以及建議如表一。

表一、與LOKELMA®有交互作用的藥品[4]

藥物種類	代表藥物	交互作用機轉	建議
抗黴菌藥物	Ketoconazole、Itraconazole、Posaconazole	弱鹼藥物，胃pH增加，減少吸收	與LOKELMA®間隔2小時
抗HIV藥物	Atazanavir、Nelfinavir、Indinavir、Ritonavir、Saquinavir、Raltegravir、Rilpivirine		
酪胺酸激酶抑制劑（Tyrosine kinase inhibitor，TKI）	Erlotinib、Dasatinib、Nilotinib		
利尿劑	Furosemide	弱酸藥物，胃pH增加，增加吸收	
降血脂藥物	Atorvastatin		
抗凝血藥物	Dabigatran、Warfarin、Clopidogel	減少Dabigatran、Clopidogel吸收；增加Warfarin吸收	
免疫抑制劑	Tacrolimus	弱鹼藥物，胃pH增加，減少吸收	



圖三、LOKELMA® 10 g或5 g劑量對其他口服藥物在藥物動力學上之暴露量的影響[2]

三、適應症、用法用量、注意事項與不良反應

LOKELMA®的適應症為治療成人病人之高血鉀症。藥品為粉末狀，須將內容物全部倒入約45毫升的水中。攪拌均勻後，在不溶性粉末仍在懸浮狀態時使用。懸浮液沒有味道，呈渾濁液體。如果粉末沉澱了，需要再次攪拌均勻，確保全部的藥品都有被使用到。

成人的劑量根據治療階段不同而有不同的使用劑量。在高血鉀的急性治療階段，對於血清鉀濃度>5.0 mmol/L的病人，LOKELMA®的建議起始劑量為10克、每天3次，以水懸浮液的形式口服給藥，以達到正常的血鉀濃度（3.5～5.0 mmol/L之間）。通常在24至48小時內可以達到。如果在48小時結束時血清鉀測量值仍高於5.0 mmol/L，則在開始給予維持劑量之前，可以再給予一天10克、每天3次。如果在第3天結束時未達到血鉀正常，則應考慮其他治療方法。如果是在維持治療的階段，應確定防止高血鉀復發的最小有效劑量。建議劑量為5克、每天一次，可視情況增加至10克、每天一次，或減少至5克、每隔一天一次，以維持正常血鉀濃度。維持治療的用量不可超過10克、每天一次。對於不進行長期血液透析的腎功能不全的病人，或是肝功能不全的病人皆無需改變正常的使用劑量。對於長期血液透析的病人，須調降劑量。LOKELMA®只可在非透析日給藥。建議起始劑量為5克、每天一次。為確定血鉀正常（4.0～5.0 mmol/L)，可根據長透析間期（Long Inter-Dialytic Interval，LIDI）後的透析前血清鉀值來每週增加或減少劑量。可以一週為間隔，在非透析日調整劑量，增量為5克，直到15克、每天一次。當劑量調整時，建議每週監測血清鉀；一旦達到血鉀正常，應定期監測。在老人方面，不需調整劑量，但用於兒科病人的安全性和療效尚未確立。也尚未在孕婦或哺乳期婦女中進行臨床試驗，但因為藥物是口服使用，加上其物理化學的性質，仿單上預計不會導致胎兒暴露在藥物中，也不會被排泄到乳汁中。使用劑量如表二所示。

對於血清鉀濃度<3.0 mmol/L的病人，應停用LOKELMA®並重新評估病人狀況。當臨床上有需要時，例如，使用會影響血清鉀濃度的藥物，像是使用腎素-血管收縮素-醛固酮系統（RAAS）抑制劑或利尿劑，應監測血清鉀，需要時調整LOKELMA®的劑量。

在不良反應方面，根據UpToDate以及中文仿單，>10%有心血管方面的問題，主要是水腫（4%～16%）。通常是輕度至中度的水腫，且在未接受透析或接受高劑量治療的患者中更為常見。根據臨床試驗，有5.7%接受LOKELMA®的病人發生；在隨機接受安慰劑、LOKELMA® 5 g、10 g或15 g每天一次長達一個月的病人中，分別有1.7%、2.7%、5.2%和14.3%的病人發生。53%以開始使用利尿劑或調整利尿劑劑量處置；其餘不需要治療。在HARMONIZE研究中，與安慰劑相比，10 g和15 g劑量組水腫更常見（2%；6%；14%）。

表二、LOKELMA®的使用劑量[1,2]

使用階段	使用劑量	給藥頻率	使用時間
急性降鉀	10 g	每日三次（TID）	持續使用48小時
維持治療起始	5 g	每日一次（QD）	連續幾天，再根據血鉀的濃度進行後續調整
維持治療調整	10 g（使用劑量增加）；5 g（使用劑量減少）	每日一次（QD）；每隔日一次（QOD）	根據血鉀控制的情況調整。最大劑量10 g/day。
任何程度的腎臟功能不好，但無洗腎	不須調整劑量	QOD～QD	
腹膜透析	不須調整劑量	QOD～QD	
長期透析病人	起始5 g，最多15 g	每日一次（QD）	只在非透析日給藥。一周調整一次劑量

1%～10%有內分泌代謝的問題，主要是低血鉀症（3%～4%）。對於血液透析患者，就需要更密切監測血鉀濃度。在臨床試驗中，有4.1%接受LOKELMA®的病人出現低血鉀症，血清鉀值低於3.5 mmol/L，藉由調整劑量或停用LOKELMA®得到緩解。在HARMONIZE研究中，與安慰劑相比，10 g和15 g劑量組低血鉀更常見（0%；10%；11%）。

1%～10%有腸胃道的問題，主要是便祕（5%～9%）。因此建議避免用於嚴重便秘、腸阻塞的患者，包括術後腸道動力障礙異常的患者（可能無效並可能使胃腸道疾病惡化）。在以亞洲族群為主的國家進行的臨床研究中，接受LOKELMA®治療的病人發生便秘的頻率估計為8.9%，能透過劑量調整或停止治療得到解決。

四、臨床前安全性資料

主要是致癌性、致突變性、生育力損傷的部分。針對LOKELMA®的潛在致突變性測試結果皆呈陰性：（1） Ames試驗（S.typhimurium和E. coli；（2） 中國倉鼠卵巢（CHO） 細胞染色體變異分析；（3）體內大鼠微核試驗。考慮到LOKELMA®不具有基因毒性、不被腸胃道吸收，且在狗的慢性毒性試驗中未引起局部腸胃道變化，因此不認為需要在動物進行致癌性試驗來評估LOKELMA®的潛在致腫瘤性。已針對雄性和雌性大鼠以相當於人體等效劑量（HED）最高達58 g/day的劑量（最高可投與劑量）進行生育力評估，未觀察到不良反應。

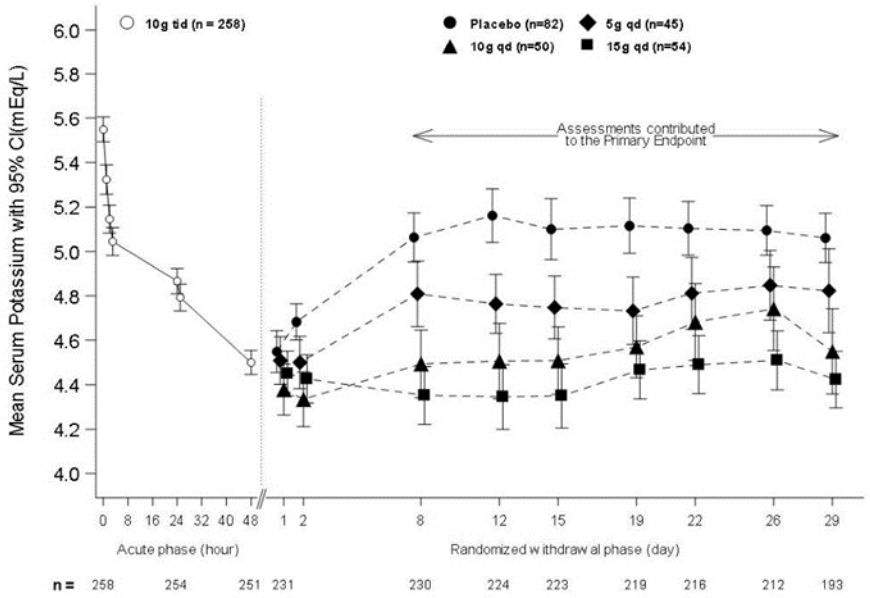
五、臨床試驗資料

試驗一

753位患有高血鉀症（5.0～≤6.5 mmol/L，基線平均5.3 mmol/L）的病人（平均66歲，範圍22～93歲）。在最初48小時內隨機接受LOKELMA® 1.25 g、2.5 g、5 g、10 g或安慰劑，每天三次。主要的終點是要看48小時內平均血清鉀濃度的指數變化率。在給予第一劑LOKELMA®後數小時內，2.5 g、5 g和10 g劑量組顯示劑量依賴性血清鉀降低。在10 g劑量組，平均血清鉀降低0.7 mmol/L，86%的病人在48小時內達到正常血鉀值。起始血鉀濃度較高的病人LOKELMA®的反應更大。治療前血鉀濃度超過5.5 mmol/L（平均基線值5.8 mmol/L）的病人在48小時平均降低1.1 mmol/L，而起始血鉀濃度等於或低於5.3 mmol/L的病人在最高劑量下平均降低0.6mmol/L。而研究試驗也有對患有慢性腎臟病、心衰竭、糖尿病、和腎功能減退（eGFR < 60 ml/min/1.73 m2 ）的患者進行分析，以及接受RAAS抑制劑治療的病人，血鉀降低的效果相似。

試驗二

HARMONIZE（ZS004）招募了高血鉀患者（血清鉀≥5.1 mEq/L）共258名（n = 258）。其中有69%的人有CKD（ESKD被排除）；70%的人服用RAAS抑制劑，且伴隨著心衰竭、糖尿病，或兩者皆有。在最初的48小時開放標籤階段（open-label phase）每天三次接受10 g LOKELMA®治療。達到正常血鉀濃度（3.5～5.0 mEq/L）的患者（n = 237）隨後隨機分配接受LOKELMA®治療，每天5 g（n = 45名患者）、10 g（n = 51）或15 g（n = 56）或安慰劑（n = 85），持續 28天。主要的終點是要比較在隨機分配階段第8～29天期間，每個使用LOKELMA®組與安慰劑組的平均血清鉀濃度。在開放標籤階段，血清鉀濃度從基線平均5.6 mmol/L（範圍4.1～ 7.2mmol/L ）在給予第一劑10 g LOKELMA®後一小時觀察到血鉀濃度降低。達到正常血鉀的中位時間為2.2小時，84%病人（95% CI，79%～88%）在24小時內達到血鉀正常，98%病人（95% CI，96%～99%）在48小時內達到血鉀正常。其中高血鉀症較嚴重的病人的下降幅度較大：基線血清鉀<5.5、5.5～5.9和≥6.0 mmol/L的病人，其血清鉀分別降低0.8、1.2和1.5 mmol/L。在隨機階段，達到平均血清鉀濃度< 5.1 mEq/L的比例，所有3種LOKELMA®劑量組與安慰劑相比，血清鉀在第8～29天內均顯著降低。5 g、10 g和15 g 組分別為有80%、90%和94%達成。LOKELMA®5 g、10 g、15 g每天一次劑量組和安慰劑組的血清鉀平均降幅分別為0.77 mmol/L、1.1 mmol/L、1.19 mmol/L和0.44 mmol/L。在後續的延伸試驗（ZS004E），共123位病人（平均血清鉀4.8 mmol/L）進入為期11個月的開放性階段。此試驗的主要終點為平均血清鉀≤5.1 mmol/L，次要終點為≤5.5 mmol/L。88.3%的患者達到了主要終點，100%的患者達到了次要終點。整個延伸維持階段的平均血清鉀濃度為4.66 mmol/L。治療在退出試驗時（第365天）終止。圖四為各階段平均血清鉀濃度的變化。



圖四、血清鉀濃度的變化紀錄表[2]

試驗三

在校正階段，血漿鉀≥5.1 mmol/L的成年門診患者每天三次接受10 g LOKELMA®治療，持續 24～72 小時，直至血鉀正常（3.5～5.0 mmol/L）。符合條件的參與者進入≤12個月的維持期，每天一次接受5 g LOKELMA®治療，根據血鉀濃度調整劑量，以維持正常血鉀，不受飲食或藥物限制。主要終點是校正期恢復正常血清鉀值（3.5～5.0 mmol/L）和維持期維持血清鉀≤5.1 mmol/L。本試驗共751名參與者中，有746名（99%）在校正期達到正常血鉀（平均血清鉀=4.8 mmol/L；95%信賴區間，4.7～4.8）並進入維持期。有466名（63%）參與者完成了12個月的試驗。參與者主要是白人、男性，年齡 ≥65歲；74%的患者eGFR<60 ml/min/1.73 m2，65%的患者使用RAAS抑制劑。LOKELMA®的平均使用時間為286天；平均每日劑量為7.2 g（SD=2.6）。3～12個月內，平均血清鉀4.7 mmol/L（95% 信賴區間，4.6～4.7）；88%和99%的參與者的平均血清鉀值分別達到≤5.1 mmol/L和≤5.5 mmol/L。病人在繼續服藥期間血鉀維持正常，停藥後平均血清鉀升高。在基線時使用RAAS抑制劑的483 名使用者中，87%繼續使用或增加劑量；11%停用藥物。在263名未使用RAAS抑制劑治療的參與者中，14%開始接受RAAS抑制劑治療。總體而言，489名（66%）參與者在維持階段有不良反應，22%有嚴重不良反應。在8例（1%）死亡病例中，無一例被認為與LOKELMA®有關。有9位（1%）和34位（5%）參與者的血清鉀分別低於3.0和3.0～3.4 mmol/L。

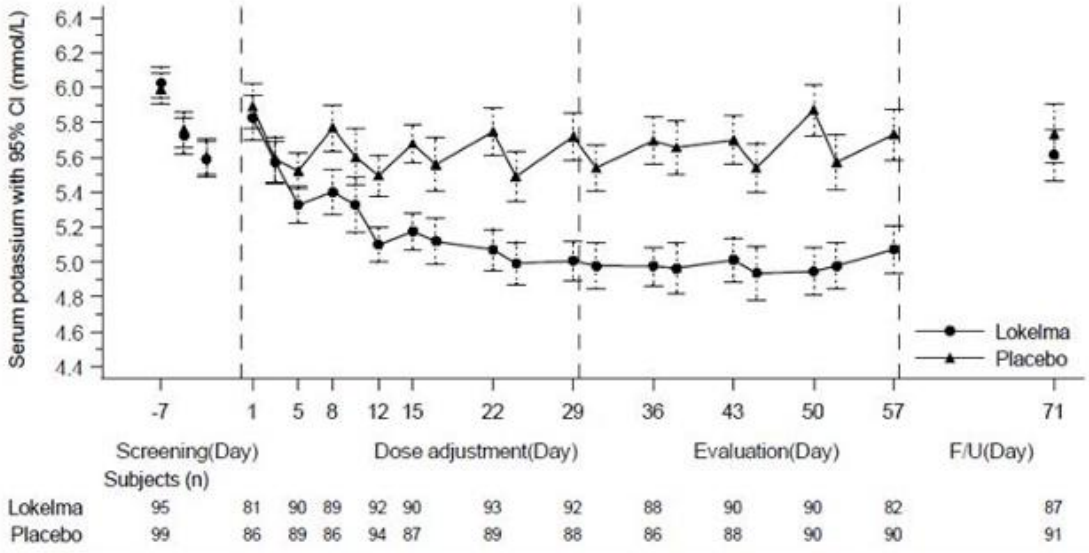
試驗四

DIALIZE研究中，隨機分配了 ESRD 成年患者，這些患者每週接受三次血液透析，

並且透析前有高血鉀症，在非透析日每天接受一次安慰劑或LOKELMA® 5g，並在四週內逐漸維持正常血鉀，每次增加5 g，最多15 g。主要療效結果是四週穩定劑量評估期間，在較長的透析間隔後至少在四次血液透析治療中的三次維持透析前血清鉀4.0～5.0 mmol/L，且不需要緊急搶救治療來降低血清鉀的患者比例。總共有196 名患者（平均[標準差 (SD)] 年齡 = 58.1 [13.7] 歲）隨機分配接受LOKELMA®或安慰劑治療。在接受LOKELMA®治療的97名患者中，41.2%達到了主要終點並被視為治療反應，而接受安慰劑治療的99名患者中有1.0%達成（P <0.001）。在接受LOKELMA®治療的患者中，有2.1%需要在治療期間接受降低血清鉀的緊急治療，而接受安慰劑治療的患者中，有5.1%需要在治療期間接受緊急治療。

LOKELMA®組和安慰劑組分別有7%和8%的患者出現嚴重不良反應。兩組透析間期體重增加情況相當。低血鉀不良反應發生很少。圖五為長期透析病人在透析前的平均血清鉀濃度隨時間的變化。

在事後分析中，評估期間LOKELMA®組病人在長透析間期（從一次透析結束到下一次透析開始之間的時間間隔較長的一段時間）後血清鉀在4.0和5.0 mmol/L之間的次數較高；且LOKELMA®組有24%病人在全部四次診察時的血清鉀都在這個範圍內，而安慰劑組則沒有一人。在評估期間，LOKELMA®組在長透析間期後血清鉀維持在3.5和5.5 mmol/L之間的病人較多。LOKELMA®組有52%病人、安慰劑組有5%病人在全部四次診察時的血清鉀值都在這個範圍內，且LOKELMA®組有70%病人、



圖五、長期透析病人在透析前的平均血清鉀濃度隨時間的變化[2]

安慰劑組有21%病人在至少3次診察時的血清鉀值在這個範圍內。治療結束時，LOKELMA®組的平均透析後血清鉀濃度為3.6 mmol/L（範圍2.6-5.7 mmol/L），安慰劑組為3.9mmol/L（範圍2.2-7.3mmol/L）。LOKELMA®組和安慰劑組在透析間期體重增加（Interdialytic weight gain, IDWG）方面沒有差異。IDWG是鈉和體液滯留的標記，定義為透析前體重減去前一次透析的透析後體重，是在長透析間期後測量的。

試驗五

在90位病人（LOKELMA®組60人；對照組30人）中進行的雙盲安慰劑對照劑量遞增試驗，這些病人的基線eGFR在30～60 mL/min/1.73m2之間且患有高血鉀症（基線血清鉀5.2 mmol/L，範圍4.6～6.0 mmol/L)。病人被隨機分配接受LOKELMA®的遞增劑量（0.3 g、3 g和10 g）或安慰劑，每天三次，隨餐服用2～4天。主要終點是在治療的最初2天內血清鉀從基線的變化速率。與安慰劑相比，該試驗在LOKELMA®3 g和10 g劑量下達到主要療效終點。

LOKELMA®10 g劑量和3 g劑量分別導致0.92 mmol/L和0.43 mmol/L的平均最大降幅。24小時尿液收集顯示，LOKELMA®使尿鉀排泄從基線減少15.8 mmol/24小時，而安慰劑卻增加8.9 mmol/24小時（p <0.001）。鈉排泄相對於安慰劑組沒有變化（10 g TID組增加25.4 mmol/24小時，而安慰劑組增加36.9 mmol/24小時。

由以上試驗可知，LOKELMA®的降鉀效果，在48小時內可快速將血鉀降至正常，特別是使用10 g，一天三次的劑量。使用每日5 g～15 g的維持劑量，對於穩定正常的血鉀長達一年以上。不管是CKD、糖尿病、心衰竭、RAAS 抑制劑使用者還是腹膜透析病人也都能使用LOKELMA®。主要的副作用為輕度水腫（鈉負荷）與便秘，低血鉀發生率低於5%。

六、藥物比較

在降血鉀藥物當中，常見的陽離子交換樹脂藥物有LOKELMA®（SZC）、Veltassa®（Patiromer）、Kayexalate®（Sod.Polystyrene Sulfonate，SPS）、Kalimate®（Calcium Polystyrene Sulfonate，CPS）。本院現有LOKELMA®和Kalimate®可以使用。以下針對本院的口服降血鉀藥物做比較，如表三。

七、結論

綜合以上，LOKELMA®為一種選擇性高、作用快速且安全性良好的口服鉀離子交換劑，能有效降低血鉀濃度，且對於各類型的患者包含慢性腎臟疾病、心衰竭與使用RAAS抑制劑者，皆有好的療效。相較於傳統陽離子交換樹脂，LOKELMA®的起效快速、腸胃道的副作用相對較低、也幾乎不會造成電解質異常。因此成為了臨床上高血鉀治療的重要新選擇。

表三、本院口服降血鉀藥物的比較[12]		
藥物商品名	LOKELMA®	Kalimate®
藥物學名	Sodium Zirconium Cyclosilicate（SZC）	Calcium Polystyrene Sulfonate（CPS）
起效時間	快，約1小時內	慢（2～6小時）
起始劑量	口服每日3次，每次10克（前48小時）	口服每日15～60克，一天最多4次
藥物作用時間	1小時內血鉀濃度開始下降，24～48小時內降至正常值	差異大，幾小時至幾天
專一性與選擇性	較專一結合鉀離子	較差，會結合鉀、鈣、鎂
主要副作用	輕度水腫、便祕、低血鉀	腸壞死（尤其與Sorbitol併用時）、便祕、水腫、電解質異常
使用注意事項	可以空腹使用，也可以跟食物併服。跟其他藥品間隔2小時	與其他藥物需間隔3小時

八、參考資料

1. LOKELMA®中文仿單
2. LOKELMA®英文仿單（chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/207078s003lbl.pdf）
3. UpToDate -Treatment and prevention of hyperkalemia in adults
4. UpToDate -Drug Interactions
5. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, Staroselskiy K, Vishnevskiy K, Lisovskaja V, Al-Shurbaji A, Guzman N, Bhandari S. 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 Sep;30(9):1723-1733. doi: 10.1681/ASN.2019050450. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31201218; PMCID: PMC6727265.
6. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, Staroselskiy K, Vishnevskiy K, Lisovskaja V, Al-Shurbaji A, Guzman N, Bhandari S. Potassium responses to sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemic hemodialysis patients: post-hoc analysis of DIALIZE. BMC Nephrol. 2022 Feb 8;23(1):59. doi: 10.1186/s12882-021-02569-7. PMID: 35135481; PMCID: PMC8826669.

7. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J, von Haehling S, Adler SH, Zhao J, Singh B, Lavin PT, McCullough PA, Kosiborod M, Packham DK; ZS-005 Study Investigators. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Jun 7;14(6):798-809. doi: 10.2215/CJN.12651018. Epub 2019 May 20. PMID: 31110051; PMCID: PMC6556727.
8. Article Source: Characterization of Structure and Function of ZS-9, a K+ Selective Ion TrapStavros F, Yang A, Leon A, Nuttall M, Rasmussen HS (2014) Characterization of Structure and Function of ZS-9, a K+ Selective Ion Trap. PLOS ONE 9(12): e114686.
9. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411487
10. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Singh B, Packham DK, Al-Shurbaji A, Kosiborod M. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. Am J Nephrol. 2019;50(6):473-480. doi: 10.1159/000504078. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31658466; PMCID: PMC6947980.
11. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, Qunibi W, Pergola P, Singh B. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med. 2015 Jan 15;372(3):222-31. doi: 10.1056/NEJMoa1411487. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25415807.
12. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf