

· 临床研究 ·

聚苯乙烯磺酸钙治疗慢性肾脏病高钾血症患者的多中心临床研究

李晓 徐钢 林洪丽 胡昭 余学清 邢昌赢 梅长林 左力
倪兆慧 丁小强 李德天 陈楠

【摘要】 目的 观察聚苯乙烯磺酸钙治疗慢性肾脏病高钾血症患者的临床疗效和安全性。**方法** 采用多中心、单臂、开放的方法开展为期 2 周的 IV 期临床试验。起止时间 2011 年 9 月 5 日至 2012 年 6 月 21 日, 11 个中心共纳入慢性肾脏病非透析患者 98 例, 年龄 18 ~ 65 岁、血钾 5.50 ~ 6.50 mmol/L。治疗方案为聚苯乙烯磺酸钙口服, 5 g/次, 3 次/d, 为期 1 周。分别于试验第 0、2、4、8 和 14 天检测血钾。**结果** 聚苯乙烯磺酸钙治疗 1 d 后, 98 例患者平均血钾由 (5.85±0.26) mmol/L 降至 (5.16±0.51) mmol/L ($P < 0.01$); 治疗 3 d 后血钾降至 (4.88±0.58) mmol/L ($P < 0.01$); 治疗 1 周后血钾降至 (4.67±0.57) mmol/L ($P < 0.01$); 停药 1 周后, 血钾水平为 (4.96±0.66) mmol/L ($P < 0.01$), 与基线值相比, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。与基线值比较, 观察期间血钠、血磷、血钙的改变差异无统计学意义。便秘为最常见药物不良反应 (9.2%), 未发现与治疗有关的严重不良事件。**结论** 聚苯乙烯磺酸钙治疗慢性肾脏病高钾血症是有效、安全的, 且对血钠、磷、钙无不良影响。

【关键词】 高钾血症; 慢性肾脏病; 聚苯乙烯磺酸钙; 临床研究

Calcium polystyrene sulfonate in treating hyperkalemia patients with chronic kidney disease: a multi-center clinical study LI Xiao*, XU Gang, LIN Hong-li, HU Zhao, YU Xue-qing, XING Chang-ying, MEI Chang-lin, ZUO Li, NI Zhao-hui, DING Xiao-qiang, LI De-tian, CHEN Nan. *Department of Nephrology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Nan, Email: chen-nan@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of calcium polystyrene sulfonate in treating hyperkalemia patients with chronic kidney disease. **Methods** A single-arm, open, multi-center, phase IV clinical trial was carried out. Ninety-eight patients were enrolled in 11 centers from September 5, 2011 to June 21, 2012. The patients took calcium polystyrene sulfonate 15 g/d for one week. Total 5 visits were on 0, 2, 4, 8 and 14 days respectively. **Results** One day after treatment, potassium levels decreased rapidly from (5.85±0.26) mmol/L to (5.16±0.51) mmol/L ($P < 0.01$) and average value dropped to normal range. Three days after treatment, serum potassium levels decreased to (4.88±0.58) mmol/L ($P < 0.01$). After one week of treatment, serum potassium levels decreased to (4.67±0.57) mmol/L ($P < 0.01$). A week after the withdrawal, potassium levels were (4.96±0.66) mmol/L ($P < 0.01$). Serum potassium levels in all visits during the treatment and after discontinuation of

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.06.004

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科(李晓、陈楠); 华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科(徐钢); 大连医科大学附属第一医院肾内科(林洪丽); 山东大学齐鲁医院肾内科(胡昭); 中山大学附属第一医院肾内科(余学清); 江苏省人民医院肾内科(邢昌赢); 上海长征医院肾内科(梅长林); 北京大学第一医院肾内科(左力); 上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科(倪兆慧); 复旦大学附属中山医院肾内科(丁小强); 中国医科大学附属盛京医院肾内科(李德天)

通信作者: 陈楠, Email: chen-nan@medmail.com.cn

calcium polystyrene sulfonate were all significantly decreased comparing to the baseline level (all $P < 0.01$). At the same time, serum levels of sodium, phosphorus, calcium showed no significant changes during the treatment. Constipation (9.2%) was the commonest side effect. There was no treatment-related serious adverse effect. **Conclusions** This single-arm, open, multi-center clinical study shows that calcium polystyrene sulfonate is effective and safe in treating hyperkalemia due to chronic kidney disease.

【Key words】 Hyperkalemia; Chronic kidney disease; Calcium polystyrene sulfonate; Clinical research

慢性肾脏病(CKD)已成为全球性公共健康问题^[1],近年来其发病率在我国呈现增高趋势^[2-3]。CKD患者非透析治疗期间或透析间歇期均可出现高钾血症,高钾血症是危及CKD患者生命的严重并发症^[4-5]。传统治疗高钾血症的方法,如给予静脉降钾药物包括胰岛素加葡萄糖或碳酸氢钠等会增加患者的液体负荷^[6];口服钠离子交换树脂口感较差,易引起便秘,而且理论上存在加重患者水肿、高血压和心衰竭的风险^[7];紧急血液透析,则是一种有创的治疗方法,不仅存在透析风险,而且给患者带来经济负担。新一代口服阳离子交换树脂——聚苯乙烯磺酸钙(商品名:可利美特, Kalimate[®])于2010年5月在中国获得上市许可。2011年9月5日至2012年6月21日,全国共11家医院参与了该药物上市后的首个多中心、单臂、开放Ⅳ期临床试验,旨在考察聚苯乙烯磺酸钙治疗中国CKD患者高钾血症的有效性和安全性。

对象与方法

一、对象

研究对象为各种病因导致的CKD患者,病例来自中国8个城市的11个研究中心,所有受试者均签署知情同意书。纳入标准:(1)年龄在18~65岁;(2)诊断为CKD的非透析患者;(3)血钾水平在5.50~6.50 mmol/L;(4)育龄期妇女妊娠试验为阴性。排除标准:(1)伴有严重心律失常;(2)易发生便秘者;(3)肠道狭窄;(4)消化道溃疡;(5)高钙血症(钙离子浓度高于2.50 mmol/L);(6)严重代谢性酸中毒[碳酸氢根离子浓度和(或)CO₂结合力<18 mmol/L或<40%容积];(7)活动性肿瘤;(8)对聚苯乙烯磺酸钙或其他离子交换树脂药物过敏或不耐受;(9)有精神疾病;(10)入组前3个月内参加过其他新药临床研究;(11)研究者判定不适合参加本研究。

二、方法

1. 试验设计:研究设计为多中心、单臂、开放性试验,经过筛选符合入选标准的受试者进入为期1周的治疗阶段,治疗方案为聚苯乙烯磺酸钙口服,15 g/d,分3次混悬于30~50 ml水中于餐后口服,设定第2、3、4次访视点分别为治疗阶段的第2、4、8天。随后受试者停药1周,设定试验第14天为访视点5。

合并用药禁忌:洋地黄制剂(如地高辛等);含有铝、镁及钙的制酸剂或缓泻剂;甲状腺素;改变血钾水平的药物(对于已经在使用的能改变血钾水平的药物,如血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂等,试验期间不改变药物的剂量和用法)。

2. 观察项目:(1)一般资料:人口学、病史、用药史和并发症等;(2)体格检查,包括血压、心率、身高、体质量等;(3)实验室检查:血常规、肝肾功能、电解质等;(4)心电图检查。

3. 有效性评价:(1)血钾水平变化;(2)血钠、磷、钙水平变化。

4. 安全性评价:用药期间的生命体征、不良事件、血生化指标及从入组至最后1次用药后1周内发生的严重不良事件。

三、统计学方法

采用SAS 9.1.3统计软件分析处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验,设定显著性水平为0.05,计算95%置信区间及 P 值。

结 果

一、一般情况

自2011年9月5日至2012年6月21日来自中国11家医院的100例受试者入选。受试者平均年龄为(47.1±12.84)岁(18~65岁)。

有2例入组后未使用研究药物,98例被纳入

表 1 98 例患者血钾水平变化 (mmol/L)

数据表示	基线值	第 2 天	第 4 天	第 8 天	第 14 天
$\bar{x} \pm s$	5.85±0.26	5.16±0.51 ^a	4.88±0.58 ^a	4.67±0.57 ^a	4.96±0.66 ^a
中位数	5.80	5.10	4.87	4.57	4.99
变化值		-0.69±0.48	-0.97±0.58	-1.18±0.55	-0.88±0.68
变化值的 95% CI		-0.80 ~ -0.60	-1.09 ~ -0.85	-1.31 ~ -1.06	-1.03 ~ -0.74

注:与基线值比较,^a $P < 0.01$

全分析集 (full analysis set, FAS), 其中 12 例使用了禁用的合并药物, 2 例治疗依从性差, 故 84 例被纳入符合方案分析集 (per protocol set, PPS)。

二、有效性评价

1. 血钾水平的变化: FAS 人群中, 治疗 1 d 后患者血钾水平由 (5.85±0.26) mmol/L 迅速降至 (5.16±0.51) mmol/L ($P < 0.01$), 均值降至正常范围, 与基线值相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗 3 d 后血钾降至 (4.88±0.58) mmol/L, 与基线值相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗 1 周后血钾降至 (4.67±0.57) mmol/L, 与基线值相比下降 (1.18±0.55) mmol/L, 达治疗期间最大降幅 ($P < 0.01$); 停药 1 周后, 血钾有所回升, 但与基线相比, 仍下降 (0.88±0.68) mmol/L ($P < 0.01$); 治疗期间各访视点血钾均值与基线值比较差异均有统计学意义。PPS 结果与 FAS 相似。见表 1。

2. 血钠、钙、磷水平的变化: FAS 人群中, 血清钠基线值均数为 139.47 mmol/L, 治疗后各个访视点相较于基线值均有所下降, 但仅在访视点 3 (138.21 mmol/L) 较基线值差异有统计学意义。血清钙的基线均值为 2.13 mmol/L, 各访视点相较于基线的变化差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。血清磷基线均值为 1.66 mmol/L, 治疗后的各个访视点较基线值的变化差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。血钠、钙和磷水平变化的 PPS 集结果与 FAS 类似。

三、安全性评价

98 例 (98%) 受试者服用了试验药物, 其中 10 例 (10.2%) 发生药物不良反应, 包括便秘 9 例、腹部不适 1 例。未发现与治疗有关的严重不良反应; 未发现与本试验药物相关的严重不良事件; 无导致死亡的不良事件发生。

讨 论

2012 年《柳叶刀》杂志发表的中国 CKD 发病率横断面调查结果显示, CKD 总患病率为 10.8%,

患者人数约 1.2 亿, CKD 已成为中国的公共卫生问题^[1]。CKD 具有“三高 (发病率高、伴发心血管病患病率高、病死率高)”和“三低 (社会对 CKD 的知晓率低、防治率低、伴发心血管病的知晓率低)”的特点。

高钾血症是 CKD 的常见并发症, 在非透析的 CKD 患者中高钾血症患病率相当高。Sarafidis 等^[8]报道 238 例肾小球滤过率 (eGFR) 平均为 (14.5±4.8) ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的患者出现血钾 > 5.0、≥ 5.5 和 ≥ 6.0 mmol/L 的发生率分别为 54.2%、31.5% 和 8.4%。来自中国台湾的报道同样显示 CKD 患者血钾水平随着 eGFR 的下降而升高, CKD 3~5 期患者血钾平均水平分别为 (4.36±0.49)、(4.50±0.55) 和 (4.69±0.73) mmol/L^[4]。高钾血症患者可出现四肢麻木、肌肉无力、感觉异常等症状, 心电图表现为 T 波高尖, 重症患者甚至出现心室纤维颤动等严重心律失常, 可导致患者猝死^[9-10]。因此, 对于慢性肾衰竭患者而言, 高钾血症是危险的急症, 而适当预防和及时治疗非常重要。

严重高钾血症的紧急治疗方法包括吸入 β₂ 肾上腺素受体激动剂如沙丁胺醇、注射葡萄糖溶液和胰岛素、葡萄糖酸钙、碳酸氢钠以及紧急透析等^[9]。为预防再次发生高钾血症, 需要长期控制钾含量较高的食物或药物摄入, 必要时辅以阳离子交换树脂等药物治疗^[11]。1953 年 Evans 等^[12]首次将钠离子型降钾树脂应用于临床。此后交换树脂逐渐成为降钾治疗的常用药物之一, 但因其偶可引起高钠血症、低钙血症以及肠坏死而使临床医生对此药的使用有所顾虑^[13-14]。

1975 年钙离子型交换树脂问世, 口服后在肠道内特别是结肠附近钙离子和肠道内的钾离子发生离子交换, 钾离子随粪便排出体外。研究表明, 钙离子型树脂的钾交换效果能达到每 1 g 树脂交换 1.36~1.82 mmol 钾, 每天用药 15~30 g, 大约能使血清钾下降 1 mmol/L^[15]。有文献报道, CKD 伴高钾血症患者连续服用聚苯乙烯磺酸钙 3

个月,第1个月 5 g/d,第2个月 10 g/d,第3个月 15 g/d,结果发现聚苯乙烯磺酸钙能够降低血钾水平,而且呈剂量依赖性,5 g/d 的剂量可以使血钾降低 0.67 mmol/L,10 g/d 的剂量可以降低 1.06 mmol/L,15 g/d 的剂量可以降低 1.33 mmol/L,且对肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)抑制剂导致的高钾血症同样有效^[16]。

本研究中,血钾水平的变化表明聚苯乙烯磺酸钙能快速起效,降钾效果确切。停用聚苯乙烯磺酸钙 1 周后,患者血清钾水平较访视点 4 有所回升且二者差异有统计学意义,表明在肾脏基础疾病没有治愈的情况下,患者的高钾血症可能反复出现。因此,建议根据 CKD 患者的病情延长服用聚苯乙烯磺酸钙的时间以维持血钾水平。研究结果中仅有 1 个访视点出现血钠的变化,但幅度不大 $[-1.39 \pm 3.21]$ mmol/L,在随后的访视中恢复,恢复后的血钠水平与基线值比较差异无统计学意义,血磷及血钙的变化差异均无统计学意义,表明聚苯乙烯磺酸钙对血清钠、钙、磷无不良影响。

本研究中有 10 例受试者发生药物不良反应,最常见的药物不良反应为便秘。本研究中没有出现与药物相关的严重不良事件;没有出现导致死亡的不良事件。发生的不良事件、实验室异常、生命体征的变化均在预期之中,受试者对聚苯乙烯磺酸钙有良好的耐受性。

综上所述,聚苯乙烯磺酸钙治疗 CKD 患者高钾血症具有良好的有效性和安全性。我们将在本研究的基础上继续开展长期的观察或随机对照临床研究,进一步证实聚苯乙烯磺酸钙应用于高钾血症的安全性和疗效。

志谢 感谢参加本研究的所有患者和研究者,感谢兴和(上海)医药咨询有限公司对本研究的赞助

参 考 文 献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*, 2012, 379: 815-822.
- [2] Chen N, Wang W, Huang Y, et al. Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 2117-2123.
- [3] 黄燕萍,王伟铭,裴道灵,等.上海城市社区成年人群慢性肾脏病流行病学研究. *中华肾脏病杂志*, 2008, 24: 872-877.
- [4] Hsieh MF, Wu IW, Lee CC, et al. Higher serum potassium level associated with late stage chronic kidney disease. *Chang Gung Med J*, 2011, 34: 418-425.
- [5] Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*, 2009, 169: 1156-1162.
- [6] Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, et al. Management of patients with acute hyperkalemia. *CMAJ*, 2010, 182: 1631-1635.
- [7] Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, et al. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21: 733-735.
- [8] Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7: 1234-1241.
- [9] Pepin J, Shields C. Advances in diagnosis and management of hypokalemic and hyperkalemic emergencies. *Emerg Med Pract*, 2012, 14: 1-17.
- [10] An JN, Lee JP, Jeon HJ, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. *Crit Care*, 2012, 16: R225.
- [11] Chermis G, Gal-Oz A, Ben-Assa E, et al. Secondary prevention of hyperkalemia with sodium polystyrene sulfonate in cardiac and kidney patients on renin-angiotensin-aldosterone system inhibition therapy. *Clin Cardiol*, 2012, 35: 32-36.
- [12] Evans BM, Jones NC, Milne MD, et al. Ion-exchange resins in the treatment of anuria. *Lancet*, 1953, 265: 791-795.
- [13] Nepal M, Bucaloiu ID, Norfolk ER. Hyponatremia in a patient treated with sodium polystyrene sulfonate. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2010, 3: 141-143.
- [14] Thomas A, James BR, Landsberg D. Colonic necrosis due to oral Kayexalate in a critically-ill patient. *Am J Med Sci*, 2009, 337: 305-306.
- [15] Wakabayashi M, Shou I, Satake K, et al. Study on the dose response of a jelly preparation of polystyrene sulfonate calcium in hyperkalemia. *Ther Res*, 2005, 26: 1727-1733.
- [16] Tomino Y, Yamazaki T, Shou I, et al. Dose-response to a jelly preparation of calcium polystyrene sulfonate in patients with hyperkalemia - changes in serum potassium levels with or without a RAAS inhibitor. *Clin Nephrol*, 2007, 68: 379-385.

(收稿日期:2013-03-01)

(本文编辑:孙玉玲)