

面對慢性腎臟病人高血鉀問題的新觀念與策略

周育庭 賴俊夫

國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部腎臟內科

摘要

高血鉀是慢性腎臟病與心衰竭患者常見問題，常導致減量或停用腎素-血管張力素-醛固酮系統抑制劑(RAASi)，進而影響長期心腎保護效益。本文提出四項管理策略控制高血鉀：1. 飲食著重避免高生物可利用率的鉀來源，而非一味限制蔬果，並透過適當烹調方式降低鉀負荷；2. 非類固醇型礦物皮質素受體拮抗劑，在維持雙重RAASi時有較低的高血鉀風險；3. SGLT2抑制劑除本身心腎保護效果，亦能降低高血鉀發生率；4. 新型鉀結合劑具更佳的效果、安全性與耐受性。透過上述策略的整合應用，臨床醫師能有效控制高血鉀，確保患者持續維持所需治療，改善長期心腎預後。

關鍵詞：高血鉀 (Hyperkalemia)
心腎預後 (Cardiorenal outcomes)
飲食管理 (Dietary management)
非類固醇型礦物皮質素受體拮抗劑 (Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists)
SGLT2 抑制劑 (SGLT2 inhibitors)
新型鉀結合劑 (Novel potassium binders)

前言

高血鉀是慢性腎臟病(Chronic kidney disease, CKD)與心臟衰竭(Heart failure, HF)病人中常見且重要的臨床問題。大型流行病學研究顯示，在CKD病人中，高血鉀的盛行率顯著高於一般族群，並且隨腎功能惡化而上升¹，更會增加死亡風險²。在過往的觀察性研究中發現，糖尿病合併CKD病人的高血鉀盛行率甚至可高達20-30%³。除此之外，HF病人的高血鉀也與預後有著緊密的關聯性。在丹麥登錄研究顯示，接受心臟衰竭治療的患者不僅高血鉀的

發生率顯著上升，且血鉀濃度與死亡率呈現明顯正向的關聯⁴。另一項研究則指出，在HF病人中，當血鉀濃度超過5.0-5.5 mmol/L時，死亡與心腎事件的風險皆明顯上升⁵。這些證據顯示，高血鉀並非只是單純抽血數值的異常，而是直接影響CKD與HF預後的重要危險因子。

高血鉀控制困難的原因來自多重機轉，CKD病人因腎臟排鉀能力下降，加上腎素-血管張力素-醛固酮系統(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)因年紀增加或合併糖尿病造成活性低下，鉀恆定能力受損⁶。HF病人則常合併腎血流下降、交感神經活性異常

以及藥物，如 RAAS 抑制劑 (Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, RAASi) 的使用⁷。此外，酸鹼平衡異常、胰島素阻抗、腸胃蠕動減弱、以及利尿劑或 β 阻斷劑的合併使用，皆會進一步惡化高血鉀控制。臨床上，高血鉀最直接的後果，就是迫使醫師調整或停用 RAASi。

然而，RAASi 在 CKD 與 HF 的治療中扮演核心角色，而且劑量 (Dose) 至關重要。多項臨床試驗均證實藥物應盡量上調至最大耐受劑量，才能帶來最大的腎臟與心血管保護效益。例如：IRMA-2 研究顯示，血管張力素受體阻斷劑 (Angiotensin receptor blocker, ARB) 對糖尿病腎病變的保護效益具有劑量依賴性⁸；ATLAS 試驗則指出高劑量血管張力素轉換酶抑制劑 (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) 能顯著降低 HF 病人的死亡率與住院率，且相較低劑量更具保護效應⁹。因此「Dose Matters」已成為臨床共識，減少劑量或停藥雖可暫時緩解高血鉀，但長期卻會削弱治療效果損害預後，絕非處置上的最佳解方。

這樣的觀點其實也被最新指引所強調。不論是 2022、2024 KDIGO 指引^{10,11}，或是 2021 ESC 指引¹² 以及 2024 ACC 心衰竭共識報告¹³，皆一致建議：除非病人出現無法控制的高血鉀或症狀性低血壓，否則不應隨意減量或停用 RAASi，而應優先採取積極的血鉀管理策略。換而言之，如何安全有效地控制高血鉀，正是維持 CKD 與 HF 病人接受最佳治療的關鍵。

因此，本篇綜論將聚焦於臨床可行的高血鉀管理策略，根據現有證據提出幾項策略多方面切入，目的在於協助臨床醫師在面對高血鉀時，能夠維持病人應有的 RAASi 治療，避免不必要的劑量下調或停藥，進而改善長期心腎預後。

策略一：飲食管理與調整

飲食管理是高血鉀處置中最基礎且必要的策略，傳統衛教建議多強調限制高鉀食物（如香蕉、柑橘、堅果…等），然而近年的研究已指出，單純以「含鉀量」作為指引是不夠的，因為不同

食物來源的鉀的生物可利用率 (Bioavailability) 不盡相同。天然蔬菜水果中的鉀吸收率相對較低（約 50-60%），然而加工食品或含鉀鹽添加劑的鉀吸收率則高達 90-100%¹⁴。因此，僅憑鉀含量來限制食物種類，可能導致病人錯失健康飲食來源，卻無法真正降低高血鉀風險。

另一個重要觀點提出，蔬菜水果是鹼性物質 (Alkali load) 的主要來源，有助於中和 CKD 病人常見的酸血症。如果不加區分地過度限制這些食物，會減少鹼性攝取，導致代謝性酸血症惡化，進一步促進細胞外鉀移出，使高血鉀更難以控制¹⁵。

2024 KDIGO 慢性腎臟病臨床實務指引亦針對此議題提出更新：建議限制「生物可利用度高的鉀來源」（例如加工食品），而非一律限制綠色蔬果¹¹。我們應協助病人識別與避免食用過多高吸收率的含鉀食物，同時保留合理份量的天然蔬菜水果，以兼顧鉀控制與整體營養需求。此外，烹飪方式對鉀含量亦有顯著影響。研究顯示，切碎、浸泡及煮沸等處理可降低蔬菜中的鉀含量達 30-50%¹⁶，因此適當飲食教育能大幅減少血鉀負擔。

總結而言，飲食管理應以「鉀的吸收率」與「食物的營養整體價值」為核心，而非僅以含鉀量的絕對值做判斷。透過避免高生物可利用率的鉀來源、適度保留蔬果、並搭配烹飪方法與個別化飲食教育，才能真正兼顧血鉀控制與病人長期預後。

策略二：善用非類固醇型的礦物皮質素受體拮抗劑 (Non-steroidal MRA)

在 CKD 與 HF 的治療策略中，RAASi 扮演著核心角色。除了單用 ACEi 或 ARB 之外，進一步合併礦物皮質素受體拮抗劑 (Mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) 形成所謂 Dual RAASi 治療，在多項臨床試驗中已顯示對腎臟與心血管保護具有額外益處。RALES 試驗便首先證實 Spironolactone 能顯著降低重度 HF 病人的死亡率（30% 相對風險下降）與住院率¹⁷，而 EMPHASIS-HF 研究則顯示，在輕中

度 HF 患者中，Eplerenone 使心血管死亡或 HF 住院的相對風險降低 37%¹⁸。類似的證據也出現在 CKD 領域，例如 FIDELIO-DKD 試驗，在 T2DM 合併 CKD 的病人中，MRA 治療使腎臟主要終點事件（腎功能持續惡化、ESKD 或腎臟死亡）顯著下降¹⁹。這些研究建立了 MRA 在心腎保護中的重要角色，也支持 Dual RAASi 的臨床價值。

然而在臨床實務上，Dual RAASi 的廣泛應用卻受到高血鉀與急性腎損傷 (Acute Kidney Injury, AKI) 的疑慮所限制。根據綜合分析研究，ACEi/ARB 其中之一再合併 MRA 雖不會提高 AKI 事件風險，但仍會顯著增加高血鉀風險²⁰。這也導致在日常門診中，臨床醫師常被迫切因血鉀問題減量甚至停用 MRA，反而讓患者失去潛在的保護效益。

對於原本就具有使用 MRA 適應症卻又受限於高血鉀而無法適用的病人來說，近年來非類固醇型的礦物皮質素受體拮抗劑 (Non-steroidal MRA) 的出現，為這一困境帶來了可能的新解方。Finerenone 與傳統的 Spironolactone 或 Eplerenone 不同，它對礦物皮質素受體具有更高的選擇性，且組織分布特性降低了對腎小管上皮鈉通道的抑制程度，因此其引發高血鉀的風險較低。臨床證據也支持這一論述，在前述綜合分析研究中，使用傳統類固醇型 MRA 的 Dual RAASi，高血鉀風險可達 5 倍以上 (RR 5.42, 95% CI 2.15-13.67)；而使用非類固醇型 MRA 的 Dual RAASi 造成高血鉀的風險，可降為單用 ACEi/ARB 的約 2 倍 (RR 2.05, 95% CI 1.84-2.28)。在 FIDELIO-DKD 中，雖然高血鉀事件在 Finerenone 組較 Placebo 高 (18.3% vs 9.0%)，但因高血鉀而需要停藥的比例僅 2.3% (vs 0.9%)，遠低於傳統 MRA 在類似人群中的經驗數據¹⁹。進一步的 FIGARO-DKD 研究則顯示，在早期 CKD 合併 T2DM 的病人中，Finerenone 能顯著降低心血管事件 (HR 0.87, 95% CI 0.76-0.98)，同時高血鉀事件僅小幅增加²¹。整合兩大研究結果均顯示 Finerenone 能兼顧療效與安全性²²。

總結來說，Non-steroidal MRA 雖然仍有高

血鉀的副作用，但相較於傳統的 MRA 來說風險已大大降低。對於過往這群需要 Dual RAASi 卻在過去因高血鉀風險而影響治療的病人來說，隨著 Non-steroidal MRA 的問世有了新的選擇。也許並非所有病人皆需此類治療，但對於 HF 或糖尿病腎病變等需要使用 Dual RAASi 的族群而言，Non-steroidal MRA 能在維持 RAASi 治療完整性的同時，兼顧血鉀安全與心腎保護，是提升整體預後的重要策略。

策略三：合併使用 SGLT2 抑制劑

近年來，SGLT2 抑制劑 (SGLT2i) 在 CKD 與 HF 的治療中逐漸被視為核心藥物。最初設計為控制血糖之藥物，但大型隨機對照試驗相繼證實其對心腎保護的廣泛效益。CREDESCENCE 研究發現，在糖尿病腎臟病患者中，canagliflozin 可顯著降低腎衰竭及心血管事件，確立了其在腎臟領域的重要角色²³。DAPA-CKD 和 EMPA-KIDNEY 研究則進一步將證據擴展至包含非糖尿病的 CKD 患者，Dapagliflozin 和 Empagliflozin 都能顯著降低主要腎臟複合終點的風險，證明不論是否為糖尿病的 CKD 族群都能受益²⁴⁻²⁵。在心衰竭領域，DAPA-HF 及 EMPEROR-Reduced/Preserved 試驗均一致顯示 SGLT2i 可減少 HF 住院與心血管死亡，這也使得 SGLT2i 成為近年 CKD 與 HF 治療指引中的必備藥物²⁶⁻²⁸。

在前面這些研究奠定基礎後，學者進一步探索 SGLT2i 對臨床其他關鍵問題的影響，其中之一就是高血鉀。一項涵蓋六個臨床試驗、將近五萬名患者的統合分析指出，SGLT2i 能顯著降低嚴重高血鉀事件（血鉀 ≥ 6.0 mmol/L）的發生風險 (HR 0.84, 95% CI 0.76-0.93)，效果在不同腎功能分層、是否使用 RAASi 或 MRA、以及有無 HF 病史的次族群中均一致。且值得注意的是，SGLT2i 並未增加低血鉀的發生率，顯示其作用之安全性²⁹。

另一篇來自 CREDESCENCE 與 DAPA-CKD 的聯合分析顯示，SGLT2i 能顯著降低「暫時或永久停用 ACEi/ARB」的風險³⁰。換言之，除了直接改善腎臟與心臟的臨床終點之外，SGLT2i 還

能間接協助病人持續接受 RAAS 抑制劑治療，避免因高血鉀而中斷，進一步加乘整體預後效益。

這一點在 Non-steroidal MRA 的研究中也獲得了間接支持。在 FIDELIO-DKD 的安全性分析裡，約兩成患者發生血鉀 >5.5 mmol/L^{19,31}。後續次分析發現，合併使用 SGLT2i 的患者觀察到較低的高血鉀發生率，雖然因為事件數少且非隨機、統計力不足，未達到統計學顯著差異³²，但這樣的變化趨勢仍值得關注從機轉層面去推論，SGLT2i 可能透過改善腎小管鈉鉀交換與增加遠曲小管流量，進而促進腎臟排鉀，減少 Finerenone 所帶來的高血鉀風險³³。這與前述綜合分析的結果相呼應。

對臨床醫師而言，這意味著在面對 CKD 與 HF 病人的高血鉀風險時，SGLT2i 的使用應視為一項積極且策略性的選擇，不僅能直接改善預後，還能間接幫助維持病人接受完整心腎保護治療。

策略四：善用新型鉀結合劑

傳統鉀結合劑

高血鉀的藥物治療主要仰賴鉀結合劑，臨床使用上歷史最久的是陽離子交換樹脂，包括 sodium polystyrene sulfonate (SPS) 與 calcium polystyrene sulfonate (CPS)。其機轉為在大腸腔內透過鈉離子或鈣離子交換鉀離子，進而促進糞便排鉀。然而這些傳統藥物的降鉀速度與效果高度不穩定，部分研究甚至質疑其短期降鉀能力的可靠性³⁴。更重要的是，其副作用不容忽視。最常見的不良反應為腸胃道症狀，包括腹脹、便秘、噁心與嘔吐，部分患者因嚴重便秘或腸道不適而導致使用意願與服藥順從性顯著下降³⁵。此外，少見但嚴重且可能致死的併發症包括腸道壞死與穿孔，尤其是病人腎功能不佳或者與山梨醇併用時風險更高，導致美國 FDA 曾對此提出警告³⁶。

新型鉀結合劑的發展與優勢

新型藥物的代表為 Patiromer 與 Sodium

Zirconium Cyclosilicate (SZC)，兩者皆屬於非吸收性的口服聚合物，在腸道中不會被吸收，而是與鉀離子結合，進而隨糞便排出。與傳統鉀結合劑相比，它們具有更明確的作用機轉、更穩定的降鉀效果、較佳的安全性與病人耐受性。

Patiromer

Patiromer 是一種以鈣離子為交換基團的聚合物，主要作用於遠端結腸。其藥物起效時間約為數小時，因此主要作為慢性高血鉀的長期治療。在 OPAL-HK 隨機試驗中，Patiromer 在 CKD 合併 RAASi 使用的病人中，4 週內可平均降低血鉀約 1.0 mmol/L，並顯著降低高血鉀復發率³⁷。而在心衰竭族群，DIAMOND 試驗亦顯示 Patiromer 可維持較低血鉀，並降低高血鉀事件，並能有效減少因高血鉀而調降或停用 RAASi/MRA 的情形，使更多病人得以達到或維持指引建議的治療劑量³⁸。

在安全性方面，Patiromer 的副作用多為輕中度腸胃不適，例如便秘與腹脹，但需注意其會同時結合鎂離子，可能導致低鎂血症，因此建議治療過程中需定期監測血鎂濃度並視需要補充。

Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC)

SZC 也是非吸收性鉀結合劑，由結構穩定的晶格設計構成，具有高度選擇性與鉀離子結合。與 SPS/CPS 或 Patiromer 相比，SZC 在小腸與大腸中都能快速發揮效果。ZS-003 和 HARMONIZE 試驗都顯示，口服 SZC 後約 1 小時即可開始降低血鉀，24 小時內平均降幅達 1.1 mmol/L，並能維持 2 到 4 週穩定的鉀控制^{39,40}。這樣的快速反應，使其成為慢性治療中少數能同時應用於「亞急性或急性高血鉀」的口服藥物，甚至在歐洲指引中被列為急洗腎前優先使用的過渡策略¹²。

學理上亦有支持 SZC 能快速影響血鉀濃度的假說，傳統認知認為腸道排鉀主要發生於大腸，小腸因腸腔內的局部鉀濃度高，主要以吸收鉀為主。但動物實驗的生理研究顯示，小腸

亦具備鉀離子排泄能力。當 SZC 在小腸即開始結合鉀離子，降低了腸腔內鉀濃度，這可能促使小腸轉而傾向排鉀，進一步促進血液鉀離子向腸腔移動⁴¹。這項作用機制提供了 SZC 為何能在短時間內產生降鉀效果的解釋，並與臨床試驗結果相互呼應。

除了急性階段快速穩定鉀離子，SZC 在慢性病人長期控制上也有重要的角色，ZS-005 試驗當中可以看到，當在初期校正達到正常鉀後，改以 SZC 一天一次個別化劑量持續治療，在後續第 3-12 個月的追蹤中有 99% 的病患可以維持鉀離子 ≤ 5.5 mmol/L，另有 87% 原本正在用 RAASi 的病人可持續或上調劑量⁴²。最新的世代追蹤試驗中也發現，長期使 SZC 能顯著降低高血鉀相關事件，並減少因血鉀升高而導致的 RAASi 中斷⁴³，這項結果再次呼應了本文的核心訊息 - 高血鉀的控制不應僅視為矯正實驗室數值，而是確保病人能長期維持最佳劑量 RAASi 治療的關鍵策略。

在副作用方面，SZC 的耐受性良好，最常見的是輕度水腫，推測與其含鈉基團有關。與 Patiromer 相比，SZC 不會導致低鎂血症，也無明顯的藥物交互作用，因此在多重用藥的 CKD 與 HF 患者中特別合適。

傳統樹脂型鉀結合劑主要於大腸以鈉或鈣離子交換鉀離子，但起效慢、作用不穩定，且因樹脂結構粗糙、易吸附水分與藥物，常造成便秘、腸道壞死、腸穿孔等不良反應。新型口服鉀結合劑不論是 SZC 或 patiromer，皆為非吸收性、高選擇性離子交換劑，具有更穩定的降鉀曲線、可預測的起效時間，且幾乎不吸收藥物或水分，顯著降低腸胃副作用風險。

整體而言，鉀結合劑在高血鉀管理策略中佔有重要地位。新型鉀結合劑兼具安全性、有效性以及即時性，不僅可有效控制血鉀，更重要的是能協助病人維持應有的 RAAS 抑制劑治療 OPAL-HK 研究證實，在 CKD 合併高血鉀且接受 RAASi 的病人中，新型鉀結合劑可迅速且持續降低血鉀濃度，並顯著減少高血鉀復發，使多數病人得以維持原本的 RAASi 劑量³⁷。在 HF 病人族群中，DIAMOND 試驗同樣可降低高

血鉀事件與因鉀升高而調整或中斷 RAASi/MRA 的比例，使病人更容易達到目標劑量³⁸。綜合這些研究結果可知，新型鉀結合劑的臨床價值已超越單純的降鉀藥物，成為維持 RAASi 治療連續性與長期心腎保護效果的關鍵配套措施。

結論

在 CKD 與 HF 患者中，高血鉀往往成為臨床上迫使 RAASi 減量或停用的主要原因，進而削弱其心腎保護效益。為了避免因高血鉀而犧牲治療完整性，我們提出四個管理策略。首先，在飲食調整方面，應導正傳統僅憑鉀含量限制蔬果的迷思，轉而強調避免生物可利用率高的鉀來源（如加工食品與含鉀添加物），並透過適當的烹調方式降低鉀負荷，以兼顧營養與血鉀控制。其次，若臨床需要以 Dual RAASi 達到更完整的心腎保護，Non-steroidal MRA 可降低高血鉀風險，提升治療的安全性與可行性。第三，SGLT2i 不僅能改善腎臟與心臟預後，其降低高血鉀與維持 RAASi 使用的附加效益，也使其成為高血鉀管理中不可或缺的藥物。最後，新一代腸道鉀結合劑 (Patiromer 與 SZC) 提供了比傳統藥物更穩定且耐受性佳的選擇。透過上述多元策略的應用，有效降低高血鉀風險，使患者能持續維持最佳劑量的 RAASi 治療，最終達到改善長期心腎預後的目標。

參考資料

1. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39(17):1535-42.
2. Epstein M, Pitt B. Recent advances in pharmacological treatments of hyperkalemia: focus on patiromer. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1435-48.
3. Loutradis C, Tolika P, Skodra A, Avdelidou A, Sarafidis PA. Prevalence of Hyperkalemia in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Nested Case-Control Study. *Am J Nephrol*. 2015;42(5):351-60.
4. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated Potassium Levels in Patients With Congestive Heart Failure: Occurrence, Risk Factors, and Clinical Outcomes: A Danish Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11):e008912.

本流程改編自KDIGO 2024及Resuscitation 2021指引



圖一：慢性高血鉀之臨床管理流程圖

表一：本表改編自 2024 KDIGO 指引及相關綜述文獻

高血鉀發生機轉	臨床例子或主要原因	對應治療策略	主要作用機轉 主要作用機轉與臨床意義
腎臟排鉀能力下降	CKD、急性腎損傷後期、 低醛固酮狀態	1. 評估藥物與體液狀況 2. 使用 SGLT2 抑制劑改善遠曲 小管流量 3. 口服鉀結合劑	促進遠曲小管鈉負荷與尿 流，增加腎排鉀；同時透過 腸道結合鉀離子增加排鉀， 維持 RAASi 治療不中斷
醛固酮分泌或作用不足	糖尿病、老年人、腎上腺 功能低下、使用 RAASi	1. 於原本即具有 MRA 適應症的 病人改使用非類固醇型 MRA 2. 口服鉀結合劑	維持醛固酮受體調控的平 衡，兼顧心腎保護並降低相 對高血鉀風險
酸血症、胰島素抵抗	CKD 代謝性酸血症、糖 尿病	1. 飲食調整：提升蔬果比例、 減少加工食品 2. 控制血糖	改善酸血症與胰島素抵抗 以減少細胞內外鉀離子的 波動與慢性升高風險
藥物引起高血鉀	使用 RAASi、β 阻斷劑、 NSAIDs	1. 於原本即具有 MRA 適應症的 病人改使用非類固醇型 MRA 2. 於有適應症的病人考慮合併 使用 SGLT2 抑制劑 3. 個別化藥物調整 4. 口服鉀結合劑	減少致鉀性藥物或增加排 鉀路徑
腸道系統排鉀減少	低纖維飲食、腸蠕動減 弱、慢性便秘	1. 飲食調整：提升蔬果比例、 減少加工食品 2. 軟便及促排藥物使用 3. 口服鉀結合劑	增加糞便中鉀排泄比例，改 善慢性高血鉀控制

表二：各式血鉀結合劑之比較

	CPS/SPS (傳統血鉀結合劑)	Patiromer (新型血鉀結合劑)	SZC (新型血鉀結合劑)
作用位置	大腸	大腸	整個腸胃道
結合離子	K, Mg, Ca	K, Mg, P	K (高度專一性), H ⁺
作用機轉	非選擇性陽離子交換	高選擇性結合 K ⁺	高選擇性結合 K ⁺
起始作用時間	數小時至天	數小時 (4~7hs)	數小時內 (<1~24hs)
儲存	室溫	2-8°C (需冰箱保存)	室溫
藥物交互作用	與其他藥物服用時間需間隔大 於 3 小時	與其他藥物服用時間需間隔大 於 3 小時	可與其他藥物同時服用 *
副作用	腸胃道不適為主 (便秘最為常 見，腸穿孔為少見但致命之副 作用)	輕微腸胃道不適、低血鎂	輕微腸胃道不適、水腫

* 與 pH-dependent 藥物需間隔 >2 小時

5. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, et al. Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality. *Circulation* 2018;137(13):1320-30.
6. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ* 2016 ;40(4):480-90.
7. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(3):531-48.
8. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. [Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes]. *Ugeskr Laeger* 2001;163(40):5519-24.
9. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100(23):2312-8.
10. Mottl AK, Nicholas SB. KDOQI Commentary on the KDIGO 2022 Update to the Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis* 2024;83(3):277-87.
11. Navaneethan SD, Bansal N, Cavanaugh KL, et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2025;85(2):135-76.
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
13. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2024;83(15):1444-88.
14. Cupisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary approach to recurrent or chronic hyperkalemia in patients with decreased kidney function. *Nutrients* 2018;10(3):261.
15. Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2012;81(1):86-93.
16. Martínez-Pineda M, Yagüe-Ruiz C, Caverni-Muñoz A, Vercec-Tormo A. Reduction of potassium content of green bean pods and chard by culinary processing. *Tools for chronic kidney disease. Nefrología*. 2016;36(4):427-32.
17. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
18. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.
19. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29.
20. Whitlock R, Leon SJ, Manaca H, Askin N, Rigatto C, Fato-ba ST, et al. The association between dual RAAS inhibition and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in patients with diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(11):2503-16.
21. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(24):2252-63.
22. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84.
23. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
24. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
25. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27.
26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008.
27. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24.
28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.
29. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. *Circulation*. 2022;145(19):1460-70.
30. Fletcher RA, Jongs N, Chertow GM, McMurray JJV, Arnott C, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Discontinuation of Renin-angiotensin System Blockade: A Joint Analysis of the CREDENCE and DAPA-CKD Trials. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(12):1965-75.
31. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail* 2022;24(6):996-1005.
32. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al. Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO-DKD trial. *J Am Soc Nephrol* 2022;33(1):225-37.
33. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: the FI-

- DELITY analysis. *Diabetes Care* 2022;45(12):2991-8.
34. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010;21(5):733-5.
 35. Laureati P, Xu Y, Trevisan M, et al. Initiation of sodium polystyrene sulfonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: a nationwide study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(9):1518-26.
 36. FDA Drug Safety Communication: Reports of intestinal necrosis with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate). 2009.
 37. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17(10):1057-65.
 38. Butler J, Anker SD, Lund LH, 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.
 39. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372(3):211-21.
 40. Amin AN, Menoyo J, Singh B, Kim CS. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate in patients with baseline serum potassium level ≥ 5.5 mmol/L: pooled analysis from two phase 3 trials. *BMC Nephrol* 2019;20(1):440.
 41. Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology* 1994;107(2):548-71.
 42. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, 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.
 43. Rastogi A, Pollack CV Jr, Sánchez Lázaro IJ, et al. Maintained renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy with sodium zirconium cyclosilicate following a hyperkalemia episode: a multicountry cohort study. *Clin Kidney J* 2024;17(5):sfæ083.

New Concepts and Strategies for the Management of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease

Yu-Ting Chou, Chun-Fu Lai

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan*

Hyperkalemia is a common clinical problem in patients with chronic kidney disease (CKD) and heart failure (HF), often forcing clinicians to reduce or discontinue renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi), thereby compromising cardiovascular and renal protection. This review proposes four management strategies to address hyperkalemia and to further maintain RAASi therapy integrity: (1) Dietary management should focus on avoiding highly bioavailable potassium sources, such as processed foods, rather than universally restricting natural fruits and vegetables, while utilizing appropriate cooking methods to reduce potassium load; (2) Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), such as finerenone, can reduce hyperkalemia risk and enable safe dual RAASi therapy; (3) SGLT2 inhibitors provide cardiovascular and renal benefits while reducing hyperkalemia incidence and maintaining RAASi use; (4) Novel potassium binders (patiromer and sodium zirconium cyclosilicate) offer superior efficacy, safety and tolerability compared to traditional agents. Through integrated application of these multimodal strategies, clinicians can effectively control hyperkalemia, ensure patients continue receiving optimal RAASi therapy, and ultimately improve long-term cardiovascular and renal outcomes.