

低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂治疗肾性贫血的临床综合评价^Δ

关丽叶^{1,2*}, 田冬冬^{1,2}, 吴玉佩^{1,2}, 段宝京^{1,2}, 方灵芝^{1,2} (1. 河北省人民医院药学部, 石家庄 050051; 2. 河北省临床药学重点实验室, 石家庄 050051)

中图分类号 R973

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)04-0458-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.04.017



摘要 目的:对低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)进行量化评估,以期对不同患者的个体化治疗方案提供参考和依据。方法:根据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》,从药学特性、有效性、安全性、经济性与其它属性5个方面,对两种HIF-PHI(恩那度司他、罗沙司他)进行数字化评价。结果:恩那度司他和罗沙司他的得分均>70分,其中恩那度司他片(4 mg)得分最高。恩那度司他目前在国内外仅获批用于非透析患者肾性贫血的治疗,且不推荐用于肝功能不全患者;罗沙司他可覆盖上述人群。恩那度司他降低血红蛋白水平的疗效弱于罗沙司他,但降低铁调素水平的疗效优于罗沙司他;建议中、重度贫血的患者选择罗沙司他治疗,对铁剂耐受性差的患者选择恩那度司他治疗。恩那度司他可能更适合需保护残存肾功能的患者;罗沙司他更适合伴有高脂血症的患者。恩那度司他的药物相互作用更少。恩那度司他更具经济性优势。结论:恩那度司他、罗沙司他在不同属性方面各具优势,临床应用中可根据患者人群特点选择药物。

关键词 恩那度司他;罗沙司他;药品遴选评价;肾性贫血

Clinical Comprehensive Evaluation of Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease^Δ

GUAN Liye^{1,2}, TIAN Dongdong^{1,2}, WU Yupei^{1,2}, DUAN Baojing^{1,2}, FANG Lingzhi^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To quantitatively evaluate hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHI), so as to provide reference and basis for individualized treatment of different patients. **METHODS:** Based on A Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (the Second Edition), comprehensive digital evaluation of two HIF-PHI (enarodustat and roxadustat) was conducted from five aspects such as pharmaceutical characteristics, efficacy, safety, economy, and other attributes. **RESULTS:** The evaluation scores of enarodustat and roxadustat were more than 70 points, while enarodustat tablets (4 mg) had the highest overall score. At present, enarodustat is only approved for the treatment of anemia in non-dialysis patients in China, and is not recommended for patients with liver insufficiency. Roxadustat can be used for these populations. The efficacy of enarodustat in increasing hemoglobin was weaker than that of roxadustat, but the efficacy of decreasing hepcidin level was greater than that of roxadustat. Roxadustat was recommended for patients with moderate and severe anemia. Enarodustat was selected for patients with poor iron tolerance. Enarodustat may be more suitable for patients who need to protect residual renal function. Roxadustat may be more suitable for patients with hyperlipidemia. Enarodustat had fewer drug interactions. Economy of enarodustat was slightly better than that of roxadustat. **CONCLUSIONS:** Enarodustat and roxadustat each have advantages in different attributes. In clinical application, drugs can be selected according to the characteristics of patients.

KEYWORDS Enarodustat; Roxadustat; Drug selection and evaluation; Anemia in chronic kidney disease

肾性贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者常见的并发症之一,主要病理机制是肾功能的衰退和铁代谢紊乱引起的促红细胞生成素(EPO)和铁的相对或绝对不足。传统治疗方法包括补充红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-

stimulating agent, ESA)、铁剂和输血。2018年,罗沙司他率先在我国上市。作为全球首个被用于临床的低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI),罗沙司他能维持内源性EPO水平处于或接近正常生理范围,有效性不受炎症状态影响,同时可降低铁调素水平,并降低胆固醇,具有良好的耐受性,能有效且安全地纠正贫血^[1]。恩那度司他是我国第2个批准上市的HIF-PHI,

^Δ 基金项目:河北省医学科学研究课题(No. 20190402)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物警戒、药物评价、临床药学。

E-mail: 635090143@qq.com

于 2023 年 6 月 7 日经国家药品监督管理局批准,同年进入国家医保谈判药品目录。恩那度司他是以 FG2216 及罗沙司他作为先导化合物进行优化得到的^[2]。在临床应用中恩那度司他是否具有特殊优势,亟需在新的循证依据、医保政策和价格信息的基础上,对其进行动态评价。本研究依托《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》(以下简称《指南(第二版)》)^[3],运用遴选评价体系对国内上市的两种 HIF-PHI——罗沙司他和恩那度司他进行量化评价,以期为临床合理用药以及为不同的患者提供个体化治疗方案提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 评价依据

依据《指南(第二版)》,评价指标包括药学特性、有效性、安全性、经济性与其他属性 5 个方面。

1.2 评价药品

(1) 恩那度司他片(国药准字 H20233662、国药准字 H20233663 和国药准字 H20233664,规格分别为 4、2 和 1 mg);(2) 罗沙司他胶囊(国药准字 H20180023、国药准字 H20180024,规格分别为 20、50 mg)。

1.3 方法

搜集相关资料:药品说明书;国家卫生行政机构发布的诊疗规范、指导原则、临床路径等,各专业学会制定的指南或专家共识;HIF-PHI 相关真实世界研究、Meta 分析/系统综述、随机对照试验(RCT)研究等相关证据;查阅河北省医疗机构药品集中采购平台;国家医保信息数据库、国家药品监督管理局药品审评中心等权威信息查询平台。以检索到的证据为基础,根据《指南(第二版)》的评价准则对评价药品赋予分值。评价过程由 2 名临床药师独立完成,当意见不一致时,由我院临床药师团队共同商讨确定最终得分。评价结果作为医疗机构药品遴选和临床用药方案制定的参考。

表 1 两种 HIF-PHI 的药动学参数

项目	指标	恩那度司他	罗沙司他
吸收	达峰时间/h	0.5~1	2
分布	血浆蛋白结合率/%	>99	>98
代谢	代谢产物 主要代谢酶	极少代谢,单次口服给药后血液、尿液、粪便中均以原型药为主 CYP2C8,CYP2C9	广泛代谢,代谢产物主要有罗沙司他-O-葡萄糖苷酸和羟化-罗沙司他 UGT1A9,CYP2C8
排泄	主要排泄途径	健康受试者:26.79%~61.03%的原型药从尿液排泄;血液透析患者:77.1%经粪便排泄,10.9%经尿液排泄 健康受试者:6.13~6.74	健康受试者:50%经粪便排泄,46%经尿液排泄
	半衰期/h		健康受试者:8~11;CKD 非透析患者:12;透析患者:10~12

2.1.3 药剂学与使用方法:恩那度司他片和罗沙司他胶囊的主要成分均明确,罗沙司他胶囊未列明辅料。两药的规格与包装均适宜临床应用和剂量调整。体重影响罗沙司他在体内的暴露量,所以初始给药剂量需根据体重进行调整^[13]。恩那度司他给药频次为 1 日 1 次,罗沙司他为 1 周 3 次。高脂饮食后恩那度司他的 AUC 和 C_{max} 降低,所以该药需空腹服用,建议餐前或睡前口服;高脂、高热量饮食对罗沙司他的吸收影响不大,所以该药空腹或与食物同服均可。透析不会对两药的清除率产生显著影响,因此,两药在透析前或透析后服用均可。恩那度司他得分为 11.1 分,罗沙司他得分为 10 分,见表 2。

2.1.4 储藏条件与有效期:恩那度司他片和罗沙司他胶囊均在 30℃ 以下储藏,但罗沙司他胶囊需遮光。恩那度司他片的有效期为 24 个月;罗沙司他胶囊为 36 个月。恩那度司他得分为 5 分,罗沙司他得分为 4.5 分。

综上所述,在药学特性方面,恩那度司他得分为 25.1 分,

2 结果

2.1 药学特性

2.1.1 药理作用:低氧诱导因子(HIF)是低氧条件下 EPO 基因调控的主要转录因子。常氧条件下,HIF 在脯氨酰羟化酶(PHD)的作用下降解。缺氧条件下,PHD 活性降低,HIF-α 亚基与 HIF-β 亚基结合形成二聚体,使得 EPO 基因的表达上调,还可使铁调素水平降低。HIF-PHI 通过抑制 PHD 的活性,减少 HIF 的降解,使机体在不缺氧的条件下继续转录出相关基因,诱导内源性 EPO 生成、下调铁调素水平等,发挥治疗贫血的作用^[4]。HIF 对纤维母细胞的影响仍存在争议,临床前研究结果表明恩那度司他能抑制肾脏纤维化,罗沙司他的上述作用不明显,且仅恩那度司他的Ⅲ期临床试验显示,应用恩那司他的患者肾小球滤过率的降低幅度没有超过 CKD 进展的自然进程^[5-7]。同样,动物实验结果表明 HIF-PHI 可降低血清胆固醇和脂肪酸水平^[8],但仅在罗沙司他的Ⅲ期临床试验中观察到胆固醇水平的降低^[9-10]。综上,恩那度司他和罗沙司他在药理作用方面各有优势,得分均为 4 分。

2.1.2 体内过程:恩那度司他和罗沙司他口服给药后被快速吸收,蛋白结合率均>98%。高脂饮食时,恩那度司他的药峰浓度(C_{max})和曲线下面积(AUC)分别降低 47%和 26%;罗沙司他的 AUC 未出现变化,C_{max} 降低 25%。由此可见,恩那度司他的吸收受食物影响更大。恩那度司他极少被代谢;罗沙司他在肝脏被广泛代谢,主要代谢酶为 UGT1A9、CYP2C8。在健康受试者中,26.79%~61.03%的恩那度司他以原型药经尿液排泄^[11]。物质平衡试验研究结果显示,粪便成为恩那度司他在血液透析患者中主要的排泄途径^[12]。罗沙司他在粪便和尿液中的排泄比例相当。恩那度司他的半衰期较罗沙司他短。恩那度司他和罗沙司他的体内过程明确,药动学参数完整,得分均为 5 分,见表 1。

罗沙司他得分为 23.5 分。

2.2 有效性

2.2.1 适应证:根据 HIF-PHI 有效性和安全性的新数据,可以考虑用 HIF-PHI 替代 ESA 来纠正和维持肾性贫血患者的血红蛋白水平,尤其是倾向于口服治疗、ESA 抵抗或伴有微炎症状态的患者^[15-17]。恩那度司他和罗沙司他均为临床必需,首选。但是,恩那度司他在国内仅获批准用于非透析成人 CKD 患者,得分为 4 分;罗沙司他在透析及非透析成人 CKD 患者中均有适应证,得分为 5 分。

2.2.2 指南推荐:HIF-PHI 治疗肾性贫血被多项国内外相关指南、专家共识推荐,见表 3。2021 年,《中国肾性贫血诊治临床实践指南》指出,HIF-PHI 可有效治疗肾性贫血,包括非透析与透析 CKD 患者,为 1 级推荐,A 级证据^[18]。2021 年,《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》指出,糖尿病肾病患者血红蛋白(Hb)<100 g/L 时,推荐使用 EPO 和(或)铁剂等治疗或使用

表 2 两种 HIF-PHI 的药剂学与使用方法		
项目	恩那度司他片 (得分)	罗沙司他胶囊 (得分)
主要成分与辅料	活性成分为恩那度司他, 辅料为甘露醇、低取代羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂 (2 分)	活性成分为罗沙司他 (1 分)
规格与包装	1 mg; 2 mg; 4 mg (2 分)	20 mg; 50 mg (2 分)
剂型	口服剂型 (2 分)	口服剂型 (2 分)
给药剂量	非透析、腹膜透析患者: 2 mg; 血液透析患者: 4 mg; 最大日剂量: 8 mg ^[14] (1.5 分)	非透析患者: 1 次 70 mg (45~60 kg) 或 100 mg (≥60 kg); 透析患者: 1 次 100 mg (45~60 kg) 或 120 mg (≥60 kg) (1 分)
给药频次	1 日 1 次 (1.8 分)	1 周 3 次 (2 分)
使用方便	餐前或睡前口服 (1.8 分)	空腹或与食物同服均可 (2 分)

表 3 HIF-PHI 治疗肾性贫血相关指南/专家共识推荐情况			
指南/专家共识	推荐内容	推荐级别	证据级别
《中国肾性贫血诊治临床实践指南》(2021 年) ^[18]	HIF-PHI 可有效治疗肾性贫血, 包括非透析与透析 CKD 患者	1 级	A 级
	患者 Hb<100 g/L 时, 可考虑给予 HIF-PHI 治疗	2 级	未分级
《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》(2021 年) ^[19]	糖尿病肾病患者 Hb<100 g/L 时, 推荐使用 EPO 和 (或) 铁剂治疗或使用 HIF-PHI	—	A 级
《糖尿病肾脏疾病肾性贫血认识与管理中国专家共识 (2023 年版)》 ^[15]	推荐使用 HIF-PHI 治疗糖尿病肾病患者的肾性贫血	推荐	—
	糖尿病肾病贫血患者如合并微炎症状态、感染等或 ESA 抵抗, 首选罗沙司他治疗	支持	—
《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》(2022 年) ^[16]	罗沙司他用于透析和非透析 CKD 患者合并贫血的治疗	1 级	A 级
	对于治疗效果受便利性和依从性等因素影响的非透析和腹膜透析患者, 可结合疾病特点、临床疗效和患者意愿等因素, 起始治疗时可考虑口服罗沙司他	2 级	未分级
《亚太肾脏病学会关于合理使用 HIF-PHI 的建议》(2021 年) ^[17]	如果药物依从性良好的患者因医院就诊频率、非血液透析患者中注射的侵袭性等各种原因而希望接受口服治疗, 则 HIF-PHI 可能比 ESA 更可取	—	—

注: “—”表示指南/专家共识未给出推荐级别或证据级别。

HIF-PHI^[19]。2021 年, 亚太肾脏病学会发布《关于合理使用 HIF-PHI 的建议》, 指出如果药物依从性良好的患者因医院就诊频率、非血液透析患者中注射的侵袭性等各种原因而希望接受口服治疗, 则 HIF-PHI 可能比 ESA 更可取^[17]。综上所述, 恩那度司他和罗沙司他均有高质量的指南、共识推荐, 得分均为 12 分。

2.2.3 临床疗效: 恩那度司他在日本上市前进行了 2 项Ⅲ期非劣效临床试验, 分别纳入了非透析和透析患者, 对照药物为达依泊汀 α, 结果显示, 其维持 Hb 水平的作用不劣于达依泊汀 α^[20-21]。长期临床试验结果显示, 恩那度司他治疗非透析/

血液透析患者的长期 Hb 达标率均>80%^[7]。在我国非透析人群中进行的Ⅲ期随机、双盲、安慰剂对照、平行、多中心临床试验结果显示, 恩那度司他相较于安慰剂可高效升高 Hb 水平 (4 周升高 11.82 g/L、8 周升高 18.52 g/L), 降低铁调素水平 (8 周降低 57.7%), 显著改善患者的铁代谢^[22]。在我国进行的临床试验结果显示, 对于既往接受过阿法依泊汀的透析患者, 罗沙司他的疗效不劣于阿法依泊汀; 非透析患者中, 罗沙司他治疗 8 周后的平均 Hb 水平高于安慰剂; 在 18 周开放期内, 罗沙司他仍持续有效^[1]。两种 HIF-PHI 的主要Ⅲ期临床试验见表 4。

表 4 两种 HIF-PHI 的主要Ⅲ期临床试验									
药品	发表年份	国家	对照组	纳入人群	样本量/例	持续时间/周	主要疗效终点	结局	铁代谢
恩那度司他	2021 年 ^[20]	日本	达依泊汀 α	非透析患者	216	24	第 20—24 周, 两组患者 Hb 水平较基线值的差异	两组之间差异的最小二乘均数为 0.09 g/dL	铁调素水平降低, 铁蛋白水平降低, TSAT 水平降低, TIBC 水平升高
	2021 年 ^[21]	日本	达依泊汀 α	透析患者	172	24	第 20—24 周, 两组患者 Hb 水平较基线值的差异	两组之间差异的最小二乘均数为 0.12 g/dL	铁调素水平降低, 血清铁水平降低, TSAT 水平降低, TIBC 水平升高
	2022 年 ^[7]	日本	—	非透析患者	132	52	52 周的 Hb 达标率	89.20%	铁调素水平降低, 铁蛋白水平降低, TSAT 水平略有降低
	2022 年 ^[7]	日本	—	透析患者	136	52	52 周的 Hb 达标率	81.40%	铁调素水平降低, 铁蛋白水平降低, TSAT 水平不变
罗沙司他	2023 年 ^[22]	中国	安慰剂	非透析患者	156	24	第 7—9 周的平均 Hb 较基线变化水平	(0.14±8.08)g/L	铁调素水平降低 57.7%
	2019 年 ^[9]	中国	安慰剂	非透析患者	154	9	第 9 周的平均 Hb 较基线变化水平	1.9 g/dL vs. -0.4 g/dL	铁调素水平降低, 铁蛋白水平降低, TSAT 水平降低, TIBC 水平升高
	2019 年 ^[10]	中国	阿法依泊汀	透析患者	305	27	第 23—27 周的平均 Hb 较基线变化水平	0.7 g/dL vs. 0.5 g/dL	铁调素水平降低, 铁蛋白不变, TSAT 水平升高, TIBC 水平升高

注: “—”表示该研究为非对照研究; TSAT 为转铁蛋白饱和度; TIBC 为总铁结合力。

目前, 尚无 HIF-PHI 之间疗效与安全性的头对头研究。

1 项网状 Meta 分析纳入 26 项 RCT, 共 14 945 例透析患者, 评价了五种 HIF-PHI 的疗效与安全性, 结果显示, 罗沙司他在升高 Hb 水平方面是最有效的, 恩那度司他降低铁调素的效果趋势最佳^[23]。1 项 Meta 分析评估了不同 HIF-PHI 对非透析患者铁代谢的影响, 结果显示, 恩那度司他升高 Hb 水平的能力不及罗沙司他, 但在降低铁调素水平方面优于罗沙司他^[24]。由此可见, 恩那度司他升高 Hb 水平的效果弱于罗沙司他, 但降低铁调素水平的效果优于罗沙司他。在临床疗效项, 两药得分均为 9 分。

综上所述, 在有效性方面, 恩那度司他得分 25 分, 罗沙司他得分 26 分。

2.3 安全性

2.3.1 不良反应: 恩那度司他最常见的不良反应为高血压, 发生率≥1%; 发生率<1%的不良反应包括视网膜出血、湿疹、血压升高和 D-二聚体水平升高; 血栓栓塞的发生率为 0.7%, 包括深静脉血栓形成 (0.2%)、肺栓塞 (0.1%) 和脑梗死 (0.1%)^[14]。郑丽等^[25]汇总了罗沙司他Ⅱ、Ⅲ期临床试验中报道的安全性数据, 其中发生率较高的轻、中度不良反应包括

高血压、水肿、肺炎、恶心、高钾血症和头痛等,发生率较高的严重不良反应包括肺炎、动静脉内瘘血栓形成、高血压危象等。恩那度司他和罗沙司他得分均为 5 分。

2.3.2 特殊人群:恩那度司他和罗沙司他在儿童中应用的有效性和安全性尚未建立;两药可通过胎盘屏障,并可经乳汁分泌,妊娠期及哺乳期妇女禁用;65 岁以上老人无需调整起始剂量。因缺乏恩那度司他在肝功能不全患者中的临床研究,故药品说明书中不推荐应用。罗沙司他在轻度肝功能不全患者中无需调整剂量;中、重度肝功能不全患者需减少初始剂量。恩那度司他得分为 4 分,罗沙司他得分为 6.5 分,见表 5。

表 5 两种 HIF-PHI 在特殊人群项的评分		
特殊人群	恩那度司他(得分)	罗沙司他(得分)
儿童	安全性和有效性尚未确立(0 分)	安全性和有效性尚未确立(0 分)
老人	65 岁以上患者无需调整剂量(1 分)	65 岁以上患者无需调整剂量(1 分)
妊娠期妇女	不可用(0 分)	禁用(0 分)
哺乳期妇女	使用期间和用药后 4 d 内,避免母乳喂养(0 分)	禁用(0 分)
肝功能异常	不推荐使用(0 分)	轻度无需调整剂量;中、重度减少初始剂量(2.5 分)
肾功能异常	腹膜透析和血液透析对恩那度司他的药动学特征无明显影响(3 分)	腹膜透析和血液透析均可用(3 分)

2.3.3 药物相互作用:有研究结果显示,司维拉姆可导致恩那度司他的 C_{max} 和 AUC 分别降低 53% 和 45%,因此,建议服用司维拉姆后至少 3 h 或前 1 h 服用恩那度司他。体外研究结果表明,恩那度司他通过抑制 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A4/5 酶而引起药物相互作用的可能性很低^[26]。非临床研究结果表明,恩那度司他对多药耐药相关蛋白(MRP)、有机阴离子转运多肽 1B3

表 6 两种 HIF-PHI 的经济性评分

药品	规格	生产厂家	每片/粒的价格/元	日治疗费用/元	同通用名药品评分/分	主要适应证可替代药品评分/分	经济性得分/分
恩那度司他片	1 mg×7	深圳信立泰药业股份有限公司	8.97	35.88	2.2	5.1	7.3
	2 mg×7		15.25	30.50	2.6	6.0	8.6
	4 mg×7		25.93	25.93	3.0	7.0	10.0
罗沙司他胶囊	20 mg×3	珐博进(中国)医药技术开发有限公司	24.90	32.19	3.0	5.6	8.6
	50 mg×3		50.22	43.05	2.2	4.2	6.4

2.5 其他属性

恩那度司他和罗沙司他为国家医保谈判药品,非基本药物,非集中带量采购药品。恩那度司他为日本烟草公司原研产品,2020 年 9 月在日本上市,2023 年 6 月在我国上市。罗沙司他为珐博进(中国)医药技术开发有限公司原研产品,目前在

表 7 两种 HIF-PHI 的综合评分

药品	规格	总分/分	药学特性得分/分	有效性得分/分	安全性得分/分	经济性得分/分	其他属性得分/分
恩那度司他片	1 mg×7	74.9	25.1	25	13.5	7.3	4
	2 mg×7	76.2				8.6	
	4 mg×7	77.6				10.0	
罗沙司他胶囊	20 mg×3	77.1	23.5	26	15	8.6	4
	50 mg×3	74.9				6.4	

3 讨论

本研究以《指南(第二版)》为依据,对目前国内上市的两种 HIF-PHI(恩那度司他和罗沙司他)进行了快速遴选评价,两药得分均>70 分,其中规格为 4 mg 的恩那度司他片得分最高。恩那度司他和罗沙司他在不同属性方面各具优势,适用的人群也有所差异。恩那度司他可能更适合需保护残存肾功能的患者;罗沙司他更适合伴有高脂血症的患者。恩那度司他

(OATP1B3)、有机阳离子转运体 2(hOCT2)、多药及毒素外排蛋白 1(MATE1)和多药及毒素外排蛋白 2-K(MATE2-K)没有抑制作用,对乳腺癌耐药蛋白(BCRP)、有机阴离子转运体 1B(OATP1B)、有机阳离子转运蛋白 1(hOAT1)和有机阳离子转运蛋白 3(hOAT3)抑制作用较弱。恩那度司他通过转运体或代谢酶发生相互作用的可能性很低。磷结合剂(碳酸镧除外)、铁剂等可导致罗沙司他的 AUC、C_{max} 降低,与罗沙司他服用间隔应至少 1 h。罗沙司他与他汀类药物联合应用时可导致后者的 AUC 和 C_{max} 增加,因此为避免不良反应的发生,两药合用时建议减少他汀类药物的剂量^[16]。恩那度司他得分为 3 分,罗沙司他得分为 2 分。

2.3.4 安全性其他方面:HIF-PHI 可增加血管内皮生长因子(VEGF)的表达,细胞和(或)组织中 VEGF 水平升高是肿瘤发生的一个促进因素^[27]。但为期 2 年的大鼠致癌性研究未见恩那度司他和罗沙司他相关的致癌性^[28-29]。动物试验显示两药均有一定的生殖毒性。两药得分均为 1.5 分。

综上所述,在安全性方面,恩那度司他得分 13.5 分,罗沙司他得分 15 分。

2.4 经济性

2.4.1 同通用名药品:恩那度司他片 3 种规格中,4 mg 的日治疗费用最低;罗沙司他胶囊有 2 种规格,剂量调整时 2 种规格都是临床必需的。

2.4.2 主适应证可替代药品:恩那度司他片(1 mg)的日治疗费用高于罗沙司他胶囊,其他 2 个规格均低于罗沙司他胶囊。

经济性评价结果见表 6。

全球多个国家上市销售。两药得分均为 4 分。

2.6 综合得分

恩那度司他和罗沙司他的总分均>70 分,其中恩那度司他片(4 mg)得分最高,见表 7。两药在医疗机构药品使用目录新品种引进时的建议均为“强推荐”。

1 日 1 次给药,罗沙司他 1 周 3 次给药。笔者认为,对于非透析和腹膜透析的患者,1 日 1 次给药依从性更好;对于血液透析患者,1 日 1 次给药或 1 周 3 次给药均可。恩那度司他目前在國內仅获批非透析 CKD 患者肾性贫血的治疗,罗沙司他在透析和非透析患者中均获批,在临床应用中若不加以区分,存在超说明书用药的风险。恩那度司他降低 Hb 水平的效果弱于罗沙司他,但降低铁调素水平的效果优于罗沙司,建议中、重度

贫血患者选择罗沙司他,铁剂耐受性差的患者选择恩那度司他。药品说明书中不推荐恩那度司他用于肝功能不全患者,罗沙司他可用于此类人群。恩那度司他经肝脏代谢极少,提示药物相互作用可能更少。恩那度司他更具经济性优势。

本研究存在一定的局限性:(1)由于 HIF-PHI 上市时间比较短,评价多参考临床试验中的数据,仍需进一步进行基于真实世界的临床综合评价。(2)由于临床试验是在各种不同条件下进行的,所以试验中观察到的不良反应发生率可能不能反映临床实践中的实际发生率,需要更长时间的临床数据来证明两药的长期安全性。(3)HIF-PHI 的评分应随着新的药物的上市、新的循证证据的出现、药品说明书的修订、药品价格的变化等进行动态调整。

参考文献

[1] 陈楠. 罗沙司他在慢性肾脏病患者肾性贫血治疗中的应用[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(12): 919-920.

[2] OGOSHI Y, MATSUI T, MITANI I, et al. Discovery of JTZ-951: a HIF prolyl hydroxylase inhibitor for the treatment of renal anemia [J]. ACS Med Chem Lett, 2017, 8(12): 1320-1325.

[3] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)[J]. 医药导报, 2023, 42(4): 447-456.

[4] CHOPRA T, ROSNER M H. Recent advances in CKD and ESRD: a literature update[J]. Hemodial Int, 2017, 21(1): 11-18.

[5] WAKASHIMA T, TANAKA T, FUKUI K, et al. JTZ-951, an HIF prolyl hydroxylase inhibitor, suppresses renal interstitial fibroblast transformation and expression of fibrosis-related factors[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 318(1): F14-F24.

[6] KABEI K, TATEISHI Y, SHIOTA M, et al. Effects of orally active hypoxia inducible factor alpha prolyl hydroxylase inhibitor, FG4592 on renal fibrogenic potential in mouse unilateral ureteral obstruction model[J]. J Pharmacol Sci, 2020, 142(3): 93-100.

[7] AKIZAWA T, NANGAKU M, YAMAGUCHI T, et al. Two long-term phase 3 studies of enarodustat (JTZ-951) in Japanese anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis or on maintenance hemodialysis: SYMPHONY ND-Long and HD-Long studies[J]. Ther Apher Dial, 2022, 26(2): 345-356.

[8] SUGAHARA M, TANAKA S, TANAKA T, et al. Prolyl hydroxylase domain inhibitor protects against metabolic disorders and associated kidney disease in obese type 2 diabetic mice[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(3): 560-577.

[9] CHEN N, HAO C M, PENG X M, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis [J]. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1001-1010.

[10] CHEN N, HAO C M, LIU B C, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis [J]. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1011-1022.

[11] PAI S M, KAMBHAMPATI S R P, NARUHASHI S, et al. Pharmacokinetics of enarodustat in non-Japanese and Japanese healthy subjects and in patients with end-stage renal disease on hemodialysis [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2023, 12(7): 683-690.

[12] PAI S M, CONNAIRE J, YAMADA H, et al. A mass balance study of ¹⁴C-labeled JTZ-951 (enarodustat), a novel orally available erythropoiesis-stimulating agent, in patients with end-stage renal disease on hemodialysis[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2020, 9(6): 728-741.

[13] REKIĆ D, KERBUSCH-HERBEN V, NÅGÅRD M, et al. Pharmacokinetics of roxadustat: a population analysis of 2855

dialysis- and non-dialysis-dependent patients with chronic kidney disease [J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(6): 759-773.

[14] MARKHAM A. Enarodustat; first approval [J]. Drugs, 2021, 81(1): 169-174.

[15] 中国病理生理学会肾脏病专业委员会糖尿病肾脏疾病贫血共识专家组. 糖尿病肾脏疾病肾性贫血认识与管理中国专家共识(2023年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(3): 229-244.

[16] 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会. 罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24): 1802-1810.

[17] YAP D, MCMAHON L P, HAO C M, et al. Recommendations by the Asian Pacific Society of Nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors[J]. Nephrology (Carlton), 2021, 26(2): 105-118.

[18] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20): 1463-1502.

[19] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.

[20] AKIZAWA T, NANGAKU M, YAMAGUCHI T, et al. A phase 3 study of enarodustat in anemic patients with CKD not requiring dialysis: the SYMPHONY ND study[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(7): 1840-1849.

[21] AKIZAWA T, NANGAKU M, YAMAGUCHI T, et al. A phase 3 study of enarodustat (JTZ-951) in Japanese hemodialysis patients for treatment of anemia in chronic kidney disease: SYMPHONY HD study[J]. Kidney Dis (Basel), 2021, 7(6): 494-502.

[22] YU X Q, YE Z M, LIANG X L, et al. A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enarodustat for the treatment of renal anemia in Chinese non-dialysis CKD patients [EB/OL]. (2023-11-02) [2024-10-24]. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2023/program-abstract.aspx?cont-rollid=3976799>.

[23] CHEN J, SHOU X Y, XU Y Y, et al. A network meta-analysis of the efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in dialysis chronic kidney disease[J]. Aging, 2023, 15(6): 2237-2274.

[24] YANG J L, XING J, ZHU X D, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors vs. erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism in non-dialysis-dependent anemic patients with CKD: a network meta-analysis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1131516.

[25] 郑丽, 刘明, 孙雪林. 罗沙司他致不良反应的文献分析[J]. 中国药房, 2022, 33(20): 2519-2523.

[26] PAI S M, YAMADA H, MURATA H. Evaluation of drug-drug interaction potential of enarodustat (JTZ-951) using a cytochrome P450 probe cocktail[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2023, 12(7): 667-682.

[27] HE J, JIA Z J, ZHANG A H, et al. Long-term treatment of chronic kidney disease patients with anemia using hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: potential concerns [J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(1): 37-48.

[28] KEMMOCHI Y, TOYODA K, ISHIDA T, et al. Evaluation of the carcinogenic potential of enarodustat (JTZ-951), a hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor, in 26-week Tg. rasH2 mouse study and 2-year sprague-dawley rat study[J]. Int J Toxicol, 2023, 42(6): 489-503.

[29] BECK J, HENSCHER C, CHOU J, et al. Evaluation of the carcinogenic potential of roxadustat (FG-4592), a small molecule inhibitor of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase in CD-1 mice and sprague dawley rats[J]. Int J Toxicol, 2017, 36(6): 427-439.

(收稿日期:2024-09-02 修回日期:2024-10-24)