

罗沙司他药物利用评价标准的建立与应用



黄玲芳¹, 洪珊珊², 张进华³, 黄旭慧¹

1. 福建省立医院药学部 (福州 350001)
2. 福建省泉州市第一医院药剂科 (福建泉州 362000)
3. 福建省妇幼保健院药剂科 (福州 350001)

【摘要】目的 建立罗沙司他药物利用评价 (DUE) 标准, 评价罗沙司他的临床应用情况, 促进该药的合理使用。**方法** 基于罗沙司他药品说明书, 参考相关指南、专家共识, 通过德尔菲法建立罗沙司他 DUE 标准, 包括用药指征、用药过程和用药结果等项目。采用回顾性研究方法, 对福建省立医院 2020 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日首次使用罗沙司他且用药周期 > 1 个月的住院患者病历进行用药合理性评价。**结果** 共纳入 175 份病历, 其中临床应用完全符合评价标准的有 14 例, 用药合理率为 8.0%。不合理问题主要为临床结局不适宜 (92.0%)、给药剂量不适宜 (52.6%)、不良反应监护不适宜 (34.9%)、给药时机不适宜 (13.1%)、存在药物相互作用 (8.7%)、药物转化不适宜 (5.7%)、疗效监护不适宜 (4.0%)。**结论** 建立的罗沙司他药物评价标准科学、实用、可行, 评价结果显示该院罗沙司他在使用过程中不合理率较高, 需在用法用量、不良反应监护、给药时机等方面规范罗沙司他的使用。

【关键词】 罗沙司他; 药物利用评价; 德尔菲法; 合理用药

Establishment and application of drug use evaluation criteria for roxadustat

HUANG Lingfang¹, HONG Shanshan², ZHANG Jinhua³, HUANG Xuhui¹

1. Department of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China
 2. Department of Pharmacy, Quanzhou First Hospital of Fujian Province, Quanzhou 362000, Fujian Province, China
 3. Department of Pharmacy, Fujian Maternity and Child Health Hospital, Fuzhou 350001, China
- Corresponding author: HUANG Xuhui, Email: huangys1024@163.com; ZHANG Jinhua, Email: pollyzhang2006@126.com

【Abstract】Objective To establish the drug use evaluation (DUE) standards of roxadustat, and to evaluate its clinical application to promote its rational use. **Methods** Based on the drug labels, referring to relevant guidelines and expert consensus, the DUE criteria for roxadustat were established through the Delphi method, including items such as drug indications, drug use process and the results of medication. A retrospective study was conducted to evaluate the rationality of cases which included inpatients who used roxadustat for the first time from January 1, 2020 to December 31, 2022, with a medication period of more

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202306023

基金项目: 福建医科大学启航基金一般项目 (2021QH1310)

通信作者: 黄旭慧, 主任药师, Email: huangys1024@163.com

张进华, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: pollyzhang2006@126.com

than one month in Fujian Provincial Hospital. **Results** A total of 175 medical records were included, of which 14 records were fully met the clinical application evaluation criteria, and the medication reasonable rate was 8.0%. The unreasonable situation were mainly manifested in the inappropriate clinical outcomes (92.0%), the inappropriate use dosages (52.6%), inappropriate monitoring of adverse reactions (34.9%), inappropriate timing of administration (13.1%), drug interactions (8.7%), inappropriate drug conversion (5.7%), inappropriate efficacy monitoring (4.0%). **Conclusion** The established DUE standards for roxadustat are scientific, practical and feasible, and the evaluation results show a rate of irrationality in the use of roxadustat in the hospital, and it is necessary to standardize the use of roxadustat in terms of dosage, adverse reaction monitoring, and timing of administration.

【Keywords】 Roxadustat; Drug utilization evaluation; Delphi method; Rational drug use

肾性贫血是肾病患者常见的并发症，主要表现为红细胞生成不足^[1]。目前治疗肾性贫血的主要药物包括铁剂和红细胞生成刺激剂（erythropoiesis stimulating agents, ESAs），但临床效果并不乐观，研究^[2]表明 59.3% 的患者治疗后的血红蛋白（hemoglobin, Hb）水平仍不能达标。同时大剂量 ESAs 的使用也会导致血栓形成、血压升高等不良反应风险增加，使肾性贫血的治疗面临更多挑战^[3]。

罗沙司他是一种治疗肾性贫血的小分子口服药物，主要通过抑制低氧诱导因子脯氨酰羟化酶，进而刺激机体产生更多的红细胞^[4]，同时还能通过影响铁代谢，增加铁的利用率，改善功能性铁缺乏，进一步提高 Hb 水平^[5-6]，其治疗肾性贫血的有效性和安全性在透析及非透析患者中均得到证实。关于罗沙司他的系统评价/ Meta 分析研究^[7]表明，其可能引起感染以及肾脏、心脏、血管、血液等方面的严重不良反应，且发生率高于 ESAs。因此，制定合理的用药评价标准，规范罗沙司他的使用至关重要。药物利用评价（drug use evaluation, DUE）是国际上常用的通过预设标准对患者用药全过程进行评价的方法，通过评价可以发现用药过程中出现的问题，促进药物合理使用^[8]。虽然已有关于罗沙司他合理性评价的文献报道^[9]，但未针对给药及停药时机、从 ESAs 转化为罗沙司他的剂量选择、铁剂的监测与使用及发生不良反应的处理方法等方面制定标准，且所设定的用法用量标准也不够详细。因此，本研究基于罗沙司他药品说明书，参考相关指南、专家共识，进一步完善罗沙司他 DUE 标准细则，以期成为罗沙司他的合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 罗沙司他 DUE 标准细则的建立

1.1.1 文献研究法

以罗沙司他说明书[国产：爱瑞卓，珐博进（中国）医药技术开发有限公司，批准文号：H20180024，规格：20，50 mg，最新修改日期：2021 年 04 月 16 日；原研：爱瑞卓片，安斯泰来制药公司，日本标准商品分类番号：873999，第 7 版，规格：20，50，100 mg，最新修改日期：2022 年 11 月]为基础，参考《中国肾性贫血诊治临床实践指南》^[1]、《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》^[3]及相关临床研究文献^[6-7, 10-12]等，依据美国医院药师学会 DUE 的程序标准^[8]，形成罗沙司他 DUE 标准细则的初稿。

1.1.2 德尔菲法

采用德尔菲法对标准细则的初稿进行修订。邀请来自福建省立医院肾内科、临床药学科，及福建省妇幼保健院、福建省泉州市第一医院临床药学科共 10 名中、高级职称的专家，基于德尔菲法^[13]进行两轮问卷咨询。第 1 轮选择 2 名中级职称的肾内科临床药师及 1 名中级职称的肾内科医师，采用 Likert 5 级评分法，对标准细则的每个条目从科学性、实用性、可行性方面进行评分，平均评分 > 3.5 分视为该条目符合要求，并提出具体修改意见。根据修改意见形成第 2 轮咨询问卷。第 2 轮在第 1 轮基础上增加 5 名临床药师（包括 1 名中级职称及 4 名高级职称）及 2 名肾内科高级职称医师，按相同方法进行评价，提出修改意见。综合两轮专家意见对初稿进行修订，建立

罗沙司他 DUE 标准细则。

根据专家对问题的判断依据 (Ca) 和对问题的熟悉程度 (Cs) 两个因素考察专家的权威系数 (Cr), $Cr \geq 0.7$ 则说明专家权威程度高^[13]。

1.2 基于罗沙司他DUE标准细则进行用药合理性评价

1.2.1 资料来源

利用福建省立医院医院管理信息系统 (hospital information system, HIS), 回顾性收集 2020 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日首次使用罗沙司他且用药周期 > 1 个月的住院患者病历。纳入标准: 使用罗沙司他记录齐全, 相关检验指标信息完整。设计病历调查表, 收集患者如下信息: ①患者基本信息, 包括患者编号、就诊科室、性别、年龄、体重、出院诊断; ②患者的检验指标, 包括 Hb、肝功能、肾功能、铁蛋白等; ③患者罗沙司他用药情况, 包括用药时间、用药剂量、给药方法及联合用药、不良反应情况等。本研究已获得福建省立医院医学伦理委员会批准 [伦理审批号: 伦理科研第 (K2023-01-017) 号], 同时豁免患者知情同意。

1.2.2 评价方法

参与标准细则制定工作的肾内科中级职称临床药师根据建立的罗沙司他 DUE 标准细则, 对患者的适应证、禁忌证、给药方式、给药剂量、给药/停药时机、药物相互作用、药物转化、铁剂的监测与使用、疗效监护、不良反应监护、不良反应发生及处置、临床结局等 12 项指标进行评价。不符合标准细则二级指标中任一条即可判定为不合理。完全符合二级指标判定标准的, 则为合理。各项目的用药合理率 (%) = 各项目评价为合理的病历数/该项目所涉及的病历总数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学分析

采用 Microsoft Excel 2016 软件对患者资料进行收集, 利用 SPSS 21.0 软件对点评结果及所收集资料进行统计分析。计数资料以百分率 (%) 表示。

2 结果

2.1 专家咨询结果与罗沙司他DUE标准细则

两轮咨询问卷的回收率均为 100%。第 1 轮咨询中, 专家们针对禁忌证、药物相互作用等条目提出修改意见。第 2 轮咨询中专家们针对药物

转化 (从使用 ESA_s 转化为罗沙司他) 以及使用罗沙司他时铁剂的监测及使用提出修改意见。综合各位专家意见进一步修订后, 形成罗沙司他 DUE 标准细则, 见表 1。

本研究中, 专家对各条目的科学性、实用性、可行性的平均评分分别为 4.7, 4.6, 4.6 分, 提示该标准细则符合要求。专家的 Cs 为 0.82, Ca 为 0.78, Cr 为 $0.8 > 0.7$, 表明专家评价的结果具有权威性及可靠性。

2.2 患者基本情况

共纳入 175 份病历, 其中男性 108 例 (61.7%), 女性 67 例 (38.3%), 平均年龄 (60 ± 17) 岁, 主要就诊科室是肾内科 (132 例, 75.4%)、心内科 (11 例, 6.3%)、干部特诊科 (10 例, 5.7%)、重症医学科 (10 例, 5.7%)、泌尿外科 (7 例, 4.0%)、内分泌科 (3 例, 1.7%)、胃肠外科 (1 例, 0.6%) 及消化内科 (1 例, 0.6%)。

2.3 病历点评结果

2.3.1 总体用药情况

175 份病历中, 罗沙司他临床应用完全符合 DUE 标准细则的仅有 14 份, 用药合理率为 8.0%, 161 份 (92.0%) 病历不完全符合 DUE 标准细则, 部分病历存在多种不合理用药情况。用药不合理的问题主要表现为临床结局不适宜 (16 例, 9.2%)、给药剂量不适宜 (92 例, 52.6%)、不良反应监护不适宜 (61 例, 34.9%)、给药时机不适宜 (23 例, 13.1%)、存在药物相互作用 (13 例, 7.4%)、药物转化不适宜 (2 例, 1.1%)、疗效监护不适宜 (7 例, 4.0%)。见表 2。

2.3.2 用药指征

175 份病例中, 用于治疗透析依赖性慢性肾性贫血 105 例 (60%), 用于治疗非透析依赖性慢性肾性贫血的有 70 例 (39.4%), 均在适应证规定的范围内使用该药, 适应证用药合理率达 100%。

2.3.3 用法用量及给药时机

29 例患者初始给药剂量不适宜, 其中 20 例患者初始给药剂量偏低, 9 例患者初始给药剂量偏高; 14 例患者存在给药频次不适宜的情况, 均为隔日一次; 53 例存在剂量调整不合理的现象, 其中未按照 Hb 水平增加或减少剂量的分别为 38 例及 15 例。给药剂量不适宜共 92 例, 其中 1 例同时存在给药剂量、给药频次和剂量调整不适宜的情况, 1 例同时存在给药剂量偏高、未按照 Hb

表1 罗沙司他药物利用评价标准细则与评价结果

Table 1. Drug use evaluation criteria of roxadustat and the evaluation results

一级指标	二级指标	评价依据	判定标准
用药指征	适应证	①慢性肾病引起的贫血，未进行透析的患者 ②慢性肾病引起的贫血，且为血液透析或者腹膜透析患者 ^[1,3,12]	符合任意一条标准，则判定为合理
	禁忌证	①妊娠期和哺乳期女性 ②已知对本品活性成分或任何辅料过敏的患者 ③Child-Pugh C级肝硬化患者 ④18岁以下儿童患者 ^[1,3]	所有标准均不符合，则判定为合理
用药过程	给药方式	①可空腹服用或与食物同服 ②透析患者可在透析治疗前后的任何时间服用 ^[1,3]	符合①，透析患者需同时符合①、②则判定为合理
	给药剂量	①透析患者为每次100 mg (45~59 kg) 或120 mg (≥60 kg)，每周3次 (tiw) ②非透析患者为每次70 mg (40~59 kg) 或100 mg (≥60 kg)，tiw ③按照剂量阶梯：20, 40, 50, 70, 100, 120, 150和200 mg增加和减少剂量 ④过去4周Hb变化<-10 g·L ⁻¹ ：Hb<105 g·L ⁻¹ ，则上调；105~<120 g·L ⁻¹ ，则上调；120~<130 g·L ⁻¹ ，则不变 ⑤过去4周Hb变化-10~10 g·L ⁻¹ ：Hb<105 g·L ⁻¹ ，则上调；105~<120 g·L ⁻¹ ，则不变；120~<130 g·L ⁻¹ ，则下调 ⑥过去4周Hb变化>10 g·L ⁻¹ ：Hb<105 g·L ⁻¹ ，则不变；105~<120 g·L ⁻¹ ，则下调；120~<130 g·L ⁻¹ ，则下调 ⑦若Hb 2周内增加>20 g·L ⁻¹ 且>90 g·L ⁻¹ ，则剂量应降低1个阶梯。建议4周内仅降低1次剂量 ^[1,3]	如果Hb 2周变化20g·L ⁻¹ ，需同时符合①或②、③、⑦，方可判定为合理；其他的同时符合①或②、③、④或⑤或⑥则判定为合理
药物相互作用	给药/停药时机	①非透析患者及腹膜透析患者Hb<110 g·L ⁻¹ 开始给药 ②血液透析患者Hb<100 g·L ⁻¹ 开始给药 ③治疗过程中Hb水平≥130 g·L ⁻¹ ，暂停给药，否则继续给药 ^[1-3]	符合①或②，且符合③，则判定为合理
	药物相互	①禁止联用：ESAs ^[1,3] ②谨慎联用：应在磷结合剂（碳酸镧除外）、口服铁剂、含镁/铝抗酸剂或其他含多价阳离子药物和矿物质补充剂使用前至少间隔1 h 服用罗沙司他 ③罗沙司他减量使用：丙磺舒、吉非罗齐、特立氟胺、丙戊酸、氯比格雷、环孢素联用时 ④罗沙司他增量使用：利福平 ⑤联用的其他药物减量使用：与他汀类药物联用时，应考虑减少他汀类药物剂量 ^[1,3,6,10]	涉及药物相互作用则需进行该项目评价，否则无需评价。不符合①~⑤中任意一条标准，则判定为不合理
药物转化	①从ESAs转化为罗沙司他治疗的起始剂量：若使用的是重组人促红细胞生成素（rHuEPO）（<4 500 U/周）或阿法达贝泊汀（<20 μg/周）或重组依泊汀β聚乙二醇（≤100 μg/4周），则罗沙司他使用剂量为70 mg/次 ②若使用的是rHuEPO（≥4 500 U/周）或阿法达贝泊汀（≥20 μg/周）或重组依泊汀β聚乙二醇（>100 μg/4周），则罗沙司他使用剂量为100 mg/次 ^[3]	涉及药物转化则需进行评价，否则无需评价。符合①或②，则判定为合理	

续表1

一级指标	二级指标	评价依据	判定标准
铁剂的监测与使用	①慢性肾脏病患者透析前和腹膜透析患者血清铁蛋白(SF) < 100 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和(或)转铁蛋白饱和度(TSAT) < 20% ②血液透析患者SF < 200 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和(或)TSAT < 20%时应联合铁剂治疗 ^[1,3]		符合①或②, 则判定为合理
		疗效监护	①在起始治疗阶段, 建议每2周监测1次Hb水平, 直至其达到稳定, 随后每4周监测1次Hb ^[1,3]
不良反应监护	①监测甲状腺功能 ②监测血压、血钾、心血管事件及其他症状、体征和实验室检查结果 ^[1,3,11]		同时符合①及②则判定为合理
		用药结果	①高血压: 一旦发生高血压或高血压加重, 立即给予降压药物治疗, 一般不需要停药, 除非发生难治性高血压, 则罗沙司他需减量或者停药 ^[1] ②血栓形成: 立即停用罗沙司他; 高钾血症: 罗沙司他减量或停药 ^[1] ③甲状腺功能减退, 权衡利弊, 进行对症或者停药处理 ④其他不良反应: 采取有效手段处理; 收集整理不良反应, 上报国家不良反应监测中心 ^[1]
临床结局	①患者维持Hb $\geq 110 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 但不超过 $130 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ②无高血压、血栓、高血钾、甲状腺功能减退 ^[1,3]		同时符合①及②则判定为合理

表2 罗沙司他的DUE评价结果

Table 2. DUE evaluation results of roxadustat

评价项目	指标	符合标准		不符合标准	
		例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
用药指征	适应证	175	100.0	0	0.0
	禁忌证	175	100.0	0	0.0
用药过程	给药方式	175	100.0	0	0.0
	给药剂量	83	47.4	92	52.6
	给药/停药时机	152	86.9	23	13.1
	药物相互作用	137	78.3	13	7.4
	药物转化	33	18.6	2	1.1
	铁剂的监测与使用	-	-	-	-
	疗效监护	168	96.0	7	4.0
用药结果	不良反应监护	114	65.1	61	34.9
	不良反应发生及处置	26	14.9	0	0.0
	临床结局	14	8.0	161	92.0

注: -, 数据不完整。

水平增加或减少剂量的情况, 1例同时存在给药剂量偏低、给药频次不合理的情况。23例血液透析患者存在给药时机不适宜的现象, 用药时患者的Hb水平平均高于 $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.3.4 药物相互作用

共150例患者存在联合用药的情况, 其中13例患者在使用罗沙司他期间联用 rHuEPO 注射液或 rHuEPO- β 注射液, 应禁止联用, 评为不适宜。83例存在罗沙司他联用他汀类药物, 但他汀类药

物用量较低,故未再减量,符合标准。

2.3.5 药物转化

35 例患者是在使用 rHuEPO 不理想的情况下转化为罗沙司他进行治疗,且在转化为罗沙司他前每周 rHuEPO 用量均 $> 4\ 500\ \text{U}$,因此转化为罗沙司他后,起始剂量应为 $100\ \text{mg}$,但其中 2 例患者初始给药剂量为 $120\ \text{mg}$,故判定为不合理。

2.3.6 铁剂的监测与使用

患者均未监测 TSAT,仅 111 例对 SF 进行监测,且测定 SF 的病例中 67 例铁剂联合使用合理;未进行 SF 水平监测的 64 例中,有 28 例联合使用铁剂。由于数据不完整,无法对铁剂监测与使用的合理率进行计算。

2.3.7 疗效及不良反应监护

7 例患者在用药初始阶段未进行 2 周一次的 Hb 水平监测,疗效监护的合理率为 96.0%。61 例患者未进行甲状腺功能的监测,不良反应监护项的合理率为 65.1%。

2.3.8 用药结果

共有 26 例患者发生不良反应,其中 24 例患者出现高血钾不良反应,2 例患者同时出现高血压和高血钾不良反应。使用 Karch-Lasagna 药物不良反应评价方法^[14]对不良反应与罗沙司他进行关联性评价,2 例高血压不良反应,根据治疗需要,患者并未停用或减量使用罗沙司他,给予降压药物后患者血压恢复正常,但不能排除本身疾病的影响,所以判定为“可能”;在罗沙司他使用期间,105 例透析患者中 11 例出现高血钾,70 例非透析患者中 15 例出现高血钾,并未针对患者的高血钾进行特殊处理,也未停药和减量,患者高血钾症状均在原患疾病好转后,逐渐恢复正常水平,所以考虑高血钾的症状非罗沙司他引起的,故评为“可能无关”。

临床结局根据 Hb 水平进行评估,用药周期 1 个月的情况下, $110\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{Hb} < 130\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的有 14 例 (8.0%)。

3 讨论

3.1 DUE标准细则的制定

本研究在罗沙司他说明书的基础上,结合《中国肾性贫血诊治临床实践指南》、《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》以及罗沙司他在临床的具体应用情况,采用德尔菲法,从用药指征、

用药过程和用药结果 3 个方面制定罗沙司他的 DUE 标准细则。在设置评价依据时采取尽量细化、规范化的表述,同时详细说明合理用药的判定标准,以避免不同点评人员在使用时因为工作经验、学历、专业能力不同引起的偏差。该标准能够全面评估罗沙司他在临床中使用的实际过程,并且可对治疗效果进行评价,相较于说明书或者指南在评估用药合理性方面具有更强的实用性及可行性。通过评价标准能够发现罗沙司他在临床应用中存在的问题,以及产生这些问题的原因,及时针对不合理原因进行处理,保证用药的合理性。

3.2 用法用量不规范

用法用量不合理的情况主要出现在 Hb 水平变化时。主要表现为:①未根据患者 Hb 水平进行调整,持续使用相同剂量;②调整剂量不按照说明书推荐方法,尤其是降阶梯治疗时,医师常给予低剂量如 $50\ \text{mg}$,后增加给药频次如隔天给药的方案进行治疗。说明书推荐罗沙司他用药剂量采用个体化给药方案,要综合考虑患者体重、是否透析、既往 ESAs 的使用情况等。减少给药剂量,增加给药频次并非说明书及相关专家共识推荐的给药方案,且无相关研究表明该方案的有效性安全性。后期应与使用这种方案的医师加强沟通,并在审方软件上设置规则进行拦截,使剂量调整方案更加合理。

3.3 药物相互作用

药品说明书中提示,在使用罗沙司他过程中,不应与 ESAs 同时使用。本研究发现,13 例患者存在罗沙司他和 rHuEPO 联合用药的情况,虽与说明书用法相悖,但未出现不良反应,且大部分患者贫血症状改善。多项研究^[15-18]表明,血液透析患者使用罗沙司他联合 rHuEPO 治疗肾性贫血时贫血状况能够得到改善,且与单用 rHuEPO 或罗沙司他的不良反应发生率无显著差异。联合用药的作用机制可能包括:①罗沙司他不仅能增加红细胞生成素 (EPO) 生成,同时也能提高 EPO 受体水平,两者联用时可提高 rHuEPO 的利用率;②罗沙司他通过影响铁代谢,增加铁元素的利用率,改善铁调素水平减少功能性缺铁,从而提高 EPO 的反应性,达到进一步改善贫血的作用;③机体炎性状态下,EPO 的反应性下降,罗沙司他通过改善炎性反应,提高 EPO 的反应性^[15,18]。可能在某些特殊情况下,

如血液透析患者对单用罗沙司他反应不灵敏时,或本身严重贫血且产生抗促红素抗体等情况下可考虑联用,且有研究^[18]表明罗沙司他对于抗促红素抗体介导的贫血有明确的疗效。鉴于关于两者联用的研究均属于回顾性或者病例报道,需更多随机对照试验对两药联合使用的安全性、有效性、适用人群、联合用药的停药时机进行进一步的评估。

有研究^[19]显示,罗沙司他(200 mg)与瑞舒伐他汀(10 mg)或阿托伐他汀(40 mg)联用时,会使他汀类药物的血药浓度升高,可能引起肌痛、肌病等不良反应。本研究中,83例联用他汀类药物的患者罗沙司他剂量均低于150 mg,阿托伐他汀剂量为20 mg,瑞舒伐他汀剂量为5 mg或10 mg,均低于相关研究中的用药剂量,也未发现两药联用后不良反应发生率较未联用时增加。因此评价为符合标准。

3.4 铁剂的监测与使用不规范

铁是Hb生成的重要组成成分,罗沙司他增加铁利用率而降低铁储备,同样需要铁剂治疗^[20-21]。

《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》^[3]建议使用罗沙司他过程中需监测SF及TSAT。如果患者存在绝对性铁缺乏,会降低EPO的反应性,严重影响罗沙司他的疗效;而对于功能性缺铁,补铁反而会导致铁超载,引起感染、心血管事件、死亡等风险增加^[20, 22-23]。在未测定铁相关指标的情况下使用铁剂,可能造成铁超载,引起不良反应。后期沟通中,应强调铁监测的重要性,提醒临床规范开展TSAT及SF水平的监测,注意罗沙司他与铁剂联用的时机。

3.5 甲状腺功能监测

国产罗沙司他说明书以及指南、共识并未提及对于甲状腺功能的监测,但日本生产的原研罗沙司他说明书明确表示需对患者的甲状腺功能进行密切的监测,主要原因为3年间共有9例关于罗沙司他可能引起中枢性甲状腺功能减退的不良反应报道^[24]。此外,有研究^[25-26]表明,在肾性贫血患者中,罗沙司他相较于rHuEPO更容易引起中枢性甲状腺功能减退,其中促甲状腺激素(TSH)下降较为常见,其机制可能是罗沙司他与三碘甲状腺原氨酸具有非常相似的分子结构,因此罗沙司他可能通过与甲状腺激素受体结合导致下丘脑-垂体-甲状腺轴的负反馈,从而抑制

TSH生成。慢性肾脏病患者甲状腺功能水平低与心血管疾病风险和全因死亡率较高具有相关性,因此罗沙司他使用过程中进行甲状腺功能监测非常必要。

3.6 小结

罗沙司他于2018年12月在我国上市,2019年12月纳入国家医保目录,且因其可口服无需注射等特点,使临床应用明显增加^[27]。实践证明,本研究建立的罗沙司他DUE标准细则科学、实用、可行,但同时也存在一些问题:①药物相互作用评价标准的制定应更贴近临床实际,后期需细化谨慎联用的标准,明确与ESAs联用的具体适应证及绝对禁用的情况;②临床结局指标制定不合理,在用药周期为4周的情况下,应将部分改善及完全改善均作为结局指标。研究^[28]表明肾性贫血尤其是初始Hb < 70 g·L⁻¹时才开始治疗的患者,治疗后达到Hb ≥ 110 g·L⁻¹结局的仅36%,因此,结局指标的设置除考虑用药周期外还要综合考虑患者自身的情况。

本研究的监测周期短于临床研究评估结局的周期(多为8~24周),需随访更长时间,才能对罗沙司他用药结果进行更准确的评估^[29-30],故本研究的病例只能提供部分结果。同时由于观察周期较短及样本量较小,并未发现罗沙司他相关的严重不良反应,鉴于罗沙司他通过激活缺氧诱导因子信号通路发挥疗效,但该通路涉及多种缺血缺氧性疾病,该药在使用中是否会诱发其他问题,仍需长期的随访,在后期临床应用中,要进一步加强相关不良事件(尤其是心血管及肿瘤方面不良事件)的评估及监护,促进该药的安全合理使用。

参考文献

- 1 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn.112137-20210201-00309.
- 2 Zhou QG, Jiang JP, Wu SJ, et al. Current pattern of Chinese dialysis units: a cohort study in a representative sample of units[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(19): 3434-3439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.19.014.
- 3 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220129-00220.
- 4 Schodel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(10): 641–659. DOI: 10.1038/s41581-019-0182-z.
- 5 Haase VH. HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism[J]. *Hemodialysis International*, 2017, 21: S110–S124. DOI: 10.1111/hdi.12567.
- 6 Abdelazeem B, Shehata J, Abbas KS, et al. The efficacy and safety of roxadustat for the treatment of anemia in non-dialysis dependent chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e0266243. DOI: 10.1371/journal.pone.0266243.
- 7 Zheng L, Tian J, Liu D, et al. Efficacy and safety of roxadustat for anaemia in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(3): 919–932. DOI: 10.1111/bcp.15055.
- 8 Afanasjeva J, Burk M, Cunningham FF, et al. ASHP guidelines on medication-use evaluation[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2021, 78(2): 168–175. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa393.
- 9 吴炜, 夏茹楠, 孟冰冰, 等. 基于加权 TOPSIS 法的罗沙司他在治疗肾性贫血中的合理性评价 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(7): 621–625. [Wu W, Xia RN, Meng BB, et al. Evaluation of the rationality of roxadustat based upon weighted TOPSIS method in renal anemia[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2022, 25(7): 621–625.] DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202207011.
- 10 Groenendaal-van de Meent D, Kerbusch V, Barroso-Fernandez B, et al. Effect of the phosphate binders sevelamer carbonate and calcium acetate on the pharmacokinetics of roxadustat after concomitant or time-separated administration in healthy individuals[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(6): 1079–1091. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.03.025.
- 11 Barratt J, Sulowicz W, Schomig M, et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(10): 5345–5360. DOI: 10.1007/s12325-021-01903-7.
- 12 Yap DYH, McMahon LP, Hao CM, 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. DOI: 10.1111/nep.13835.
- 13 魏爱珍, 王美章, 章靛, 等. 氨基己酸注射液药物利用评价标准的建立与应用 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(12): 1331–1337. [Wei AZ, Wang MZ, Zhang L, et al. Establishment and application of drug use evaluation criteria for aminocaproic acid injection[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(12): 1331–1337.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202312002.
- 14 许卫华, 温泽淮, 赖世隆. 两种药物不良反应因果关系判断方法的比较与分析 [J]. *中药新药与临床药理*, 2000, 11(4): 248. [Xu WH, Wen ZH, Lai SL. Comparison and analysis of two judgment methods for causality of adverse drug reactions[J]. *Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology*, 2000, 11(4): 248.] DOI: 10.3321/j.issn:1003-9783.2000.04.023.
- 15 连智雯, 李伟, 刘笑芬, 等. 罗沙司他联合促红细胞生成素治疗促红细胞生成素低反应血液透析贫血患者 1 例 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(4): 356–358. [Lian ZW, Li W, Liu XF, et al. Roxadustat combined with erythropoietin for treatment of erythropoietin-hyporesponsive anemia in a hemodialysis patient: a case report[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2022, 38(4): 356–358.] DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210825-00051.
- 16 王荣忠, 樊萍, 陈慧, 等. 罗沙司他联合重组人红细胞生成素治疗维持性血液透析肾性贫血临床观察 [J]. *中国药业*, 2022, 31(24): 79–82. [Wang RZ, Fan P, Chen H, et al. Clinical observation of roxadustat combined with recombinant human erythropoietin in the treatment of renal anemia in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. *China Pharmaceuticals*, 2022, 31(24): 79–82.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2022.24.018.
- 17 王松, 毕书红, 白琼, 等. 红细胞生成素联合低剂量罗沙司他治疗血液透析患者肾性贫血的初步分析 [J]. *中国血液净化*, 2022, 21(3): 158–161. [Wang S, Bi SH, Bai Q, et al. The effectiveness and safety of combined use of erythropoietin and low dose roxadustat in the treatment of renal anemia in hemodialysis patients[J]. *Chinese Journal of Blood Purification*, 2022, 21(3): 158–161.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2022.03.004.

- 18 Cai KD, Zhu BX, Lin HX, et al. Successful application of roxadustat in the treatment of patients with anti-erythropoietin antibody-mediated renal anaemia: a case report and literature review[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(4): 3000605211005984. DOI: 10.1177/03000605211005984.
- 19 Groenendaal-van de Meent D, den Adel M, Kerbusch V, et al. Effect of roxadustat on the pharmacokinetics of simvastatin, rosuvastatin, and atorvastatin in healthy subjects: results from 3 phase 1, open-label, 1-sequence, crossover studies[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11(4): 486–501. DOI: 10.1002/cpdd.1076.
- 20 Hou YP, Wang C, Mao XY, et al. Roxadustat regulates iron metabolism in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a meta-analysis[J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(11): 2288–2299. DOI: 10.1016/j.jfma.2022.06.008.
- 21 Ganz T, Locatelli F, Arici M, et al. Iron parameters in patients treated with roxadustat for anemia of chronic kidney disease[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4217. DOI: 10.3390/jcm12134217.
- 22 Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1011–1022. DOI: 10.1056/NEJMoa1901713.
- 23 Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1001–1010. DOI: 10.1056/NEJMoa1813599.
- 24 Kouki Y, Okada N, Saga K, et al. Disproportionality analysis on hypothyroidism with roxadustat using the japanese adverse drug event database[J]. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(10): 1141–1146. DOI: 10.1002/jcph.2300.
- 25 Zheng X, Jin Y, Xu T, et al. Thyroid function analysis after roxadustat or erythropoietin treatment in patients with renal anemia: a cohort study[J]. *Renal Failure*, 2023, 45(1): 2199093. DOI: 10.1080/0886022x.2023.2199093.
- 26 Cheng Y, Xiang Q, Cao T, et al. Suppression of thyroid profile during roxadustat treatment in chronic kidney disease patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(6): 1567–1570. DOI: 10.1093/ndt/gfad017/6994379.
- 27 Dhillon S. Roxadustat: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 563–572. DOI: 10.1007/s40265-019-01077-1.
- 28 Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3872. DOI: 10.1097/md.0000000000003872.
- 29 申芳丽, 宋沧桑, 李兴德, 等. 罗沙司他治疗肾性贫血的临床应用研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(18): 1815–1822. [Shen FL, Song CS, Li XD, et al. The progresses of clinical trials of roxadustat in the treatment of renal anemia[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2022, 31(18): 1815–1822.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2022.18.010.
- 30 Jin C, Zhang Y, Luo C, et al. Comparison of efficacy of roxadustat and erythropoietin for the treatment of renal anemia in patients with chronic kidney disease: a retrospective study[J]. *Transl Androl Urol*, 2022, 11(11): 1568–1576. DOI: 10.21037/tau-22-709.

收稿日期: 2023年06月06日 修回日期: 2023年11月30日
本文编辑: 杨燕 周璐敏