

西那卡塞原研药与仿制药对血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的临床疗效对比研究

夏昌亮 查细妹 李斌^(通讯作者) 毛竹 朱洪杨 喻国安

江西省景德镇市第三人民医院, 江西景德镇, 333000;

摘要: 目的: 比较西那卡塞原研药与仿制药对血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的临床疗效。方法: 回顾性收集 2024 年 3 月至 2024 年 8 月使用盐酸西那卡塞片治疗的 SHPT 患者 94 例, 根据使用的西那卡塞种类分为原研药组 (n=44) 和仿制药组 (n=50), 采用倾向性评分匹配调整组间差异, 比较两组的有效性、安全性和经济性。结果: 通过倾向性评分匹配后, 两组各纳入 40 例。有效性评价: 原研药组与仿制药组在临床有效率、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr)、甲状旁腺体积、全段甲状旁腺激素 (iPTH)、血钙和血磷水平等方面均无统计学差异 ($P>0.05$)。安全性评价: 原研药组的不良反应总发生率为 12.5%, 仿制药组的不良反应总发生率为 20%, 无统计学差异 ($P>0.05$)。经济性评价: 仿制药组的总费用、药物费用低于原研药组, 具有统计学差异 ($P<0.05$)。结论: 在本研究中, 西那卡塞原研药和仿制药的有效性、安全性相当, 但与原研药相比, 仿制药具有明显的经济优势。

关键词: 西那卡塞; 倾向性评分匹配; 仿制药; 有效性; 安全性

DOI: 10.69979/3029-2808.26.02.097

维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MH D) 是慢性肾脏病患者因肾脏结构损伤或功能异常, 进展至终末阶段, 出现不可逆性衰竭的病理状态时, 维持生命的一种重要手段^[1, 2]。继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 是维持性血液透析常见的并发症, 其原因是钙磷代谢紊乱和维生素 D 减少症的进行性恶化, 表现为甲状旁腺增生和甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 合成和分泌过多^[1]。随着病程的持续, SHPT 易引发机体多系统损伤, 严重影响患者的生活质量和长期生存^[3]。此外, 在医疗条件和技术不断提升的背景下, 慢性肾脏病患者生存时间显著延长, SHPT 发病率也逐年提高。西那卡塞作为一种拟钙剂, 可激活甲状旁腺细胞上的钙感受器, 提高细胞外钙离子的敏感性^[4], 降低 PTH 的合成与分泌, 防止血清钙和磷水平升高。已有多项研究证明其能安全有效地降低伴有 SHPT 的慢性肾脏病患者的 PTH 水平, 并提高包括血清钙和磷在内的目标生化指标。因此, 改善全球肾脏病预后组织发布的指南推荐将拟钙剂作为降低甲状旁腺激素水平的一线治疗药物。

盐酸西那卡塞片原研药盖平于 2015 年 2 月在我国上市, 随着专利的到期, 后续仿制药先后在国内上市。由南京恒生制药有限公司生产的盐酸西那卡塞片仿制药 (商品名: 森能) 在通过药物一致性评价后, 于 202

1 年 2 月批准上市, 并在同年 6 月进入国家第五批药品带量集中采购目录。但目前关于盐酸西那卡塞片原研药和仿制药治疗 SHPT 患者的临床疗效比较研究尚处于缺乏状态。因此, 本研究比较了盐酸西那卡塞片原研药和仿制药在临床应用中的安全性、有效性和经济性, 为临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集 2024 年 3 月至 2024 年 8 月在景德镇市第三人民医院接受盐酸西那卡塞片原研药和仿制药治疗的血液透析合并 SHPT 患者的基础资料和临床数据。结合临床实际及专家咨询意见, 收集数据包括: 基本信息 (如年龄、性别、民族、职业、婚姻状况等)、出院科室、住院期间是否告病危或病重、住院天数、诊断信息、用药信息、实验室检查、药敏试验等。本研究已通过景德镇市第三人民医院伦理委员会审查, 审批号: LL202601。

1.2 纳排标准

纳入标准: (1) MHD 时间 ≥ 6 个月且合并 SHPT ≥ 3 个月; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 入组前 3 个月未有西那卡塞治疗史。排除标准: (1) 对本研究药物过敏者; (2) 同时使用原研药和仿制药的患者; (3) 合并严重心脑血管疾病、精神疾病和恶性肿瘤者; (4) 哺乳期或妊

娠期妇女。

1.3 研究方案

根据治疗方式,通过倾向性评分匹配调整组间差异,将患者分为对照组和观察组,每组各纳入40例。原研药组:给予患者盐酸西那卡塞片(协和发酵麒麟中国制药有限公司,国药准字H20140508,规格为每片25mg)口服治疗,初始用药剂量为每日1次,每次1片,在充分观察患者各项指标情况的基础上,个性化调整维持剂量,可逐渐递增至每日1次,每次3片。仿制药组:给予患者盐酸西那卡塞片(南京恒生制药有限责任公司,国药准字H20213111,规格为每片25mg<以C22H22F3N计>)口服治疗,初始用药剂量为每日1次,每次1片,在充分观察患者各项指标情况的基础上,个性化调整维持剂量,可逐渐递增至每日1次,每次3片。两组患者均连续治疗24周。

1.4 评价指标

1.4.1 有效性

(1) 临床疗效:根据患者的实际临床表现将效果分为显效(临床表现完全消失,且甲状旁腺激素水平下降75%及以上)、有效(临床表现有所缓解,且甲状旁腺激素水平下降25%及以上但少于75%)和无效(临床表现未见变化,且甲状旁腺激素水平下降少于25%)。

(2) 肾功能指标:尿素氮、血肌酐水平和血清白蛋白。

(3) 甲状旁腺功能指标:甲状旁腺体积、血清甲状旁腺激素水平、血清钙、磷水平。

1.4.2 安全性

不良反应发生率:通过景德镇市第三人民医院上报的国家药品不良反应监测系统确定使用西那卡塞后发

生药品不良反应的患者,同时记录不良反应类型、严重程度及转归等。不良反应发生率=发生不良反应例数/总例数 \times 100%。

1.4.3 经济性

基于本研究有效性和安全性评价结果,采用药物经济学最小成本法(cost-minimization analysis,CMA),统计与病人治疗直接相关的医疗成本,对比使用西那卡塞原研药和仿制药之间的经济学差异。

1.5 统计学处理

应用SPSS 26.0软件分析处理。为平衡组间协变量,采用倾向性评分匹配(propensity score matching,PSM)扩展程序对纳入患者进行匹配分析。匹配方法选择最邻近匹配,匹配比例为1:1,并设置卡钳值为0.02。计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析;不符合正态分布以M(Q1,Q3)表示,组间比较用Kruskal-Wallis秩和检验,两两比较用Mann-Whitney U检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

接受盐酸西那卡塞片治疗且符合分析条件共有94例。其中,原研药组44例,仿制药组50例。PSM后,两组各纳入40例。PSM前,两组在年龄、透析时间、合并高血压方面具有统计学差异($P<0.05$)。PSM后,两组患者在性别、年龄、CKD病程、透析时间、原发疾病等一般资料比较方面,均无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	PSM前		P	PSM后		P
	原研药组(n=44)	仿制药组(n=50)		原研药组(n=40)	仿制药组(n=40)	
性别(例)			0.225			0.639
男/[n(%)]	30(68.18)	28(56.00)		27(67.50)	25(62.50)	
女/[n(%)]	14(31.82)	22(44.00)		13(32.50)	15(37.50)	
年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	53.45 \pm 13.60	59.14 \pm 12.88	0.040	53.75 \pm 11.10	57.10 \pm 9.40	0.149
CKD病程 M(Q1,Q3)	4(3.25,6)	5(4,6)	0.055	4.75(4,6)	5(4.25,6)	0.141
透析时间 M(Q1,Q3)	26(24,29.75)	28(26,30.25)	0.029	26(25,30)	28(26,30)	0.170
基础疾病类型/[n(%)]						
糖尿病	8(18.18)	15(30.00)	0.183	8(20.00)	10(25.00)	0.592
高血压	16(36.36)	9(18.00)	0.044	14(35.00)	9(22.50)	0.217
心力衰竭	12(27.27)	20(40.00)	0.194	11(27.50)	15(37.50)	0.340
其他	8(18.18)	6(12.00)	0.400	7(17.50)	6(15.00)	0.762

2.2 PSM 后临床有效率比较 (例)

PSM 后, 原研药组总有效率为 87.5%, 仿制药组总有效率为 82.5%, 两组的有效率差异无统计学意义 ($P=0.328$), 见表 2。

表 2 PSM 后临床有效率比较 (例)

组别	显效	有效	无效	总有效
原研药组 (n=40)	17	18	5	35 (87.5%)
仿制药组 (n=40)	13	20	7	33 (82.5%)
Z				-0.978
P				0.328

2.3 PSM 后肾功能指标比较

肾功能指标结果显示, 原研药组和仿制药组患者 BUN、Scr 水平在治疗前无显著性差异, $P>0.05$ 。对比治疗前, 治疗后两组患者 BUN、Scr 水平无明显变化 ($P>0.05$), 符合临床研究的实际结果。组间比较两组均无显著性差异, $P>0.05$ 。见表 3。

表 3 PSM 后肾功能指标比较

时间	组别	BUN (mmol/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	原研药组 (n=40)	21.69±2.57	803.34±22.46
	仿制药组 (n=40)	22.63±1.89	796.85±24.77
	t	-1.840	1.228
	P	0.07	0.223
治疗后	原研药组 (n=40)	23.13±2.66	797.89±22.46
	仿制药组 (n=40)	23.69±2.21	802.55±30.80
	t	-1.017	-0.689
	P	0.312	0.493

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

2.4 PSM 后甲状旁腺功能指标比较

甲状旁腺功能指标结果显示, 治疗前, 原研药组和仿制药组患者甲状旁腺体积、iPTH、血钙和血磷水平无显著性差异 ($P>0.05$)。对比治疗前, 治疗后两组患者的甲状旁腺体积、iPTH、血钙和血磷水平明显降低 ($P<0.05$), 组间比较两组均无显著性差异, $P>0.05$ 。见表 4。

表 4 PSM 后甲状旁腺功能指标比较

时间	组别	甲状旁腺体积 (cm ³)	iPTH (ng/L)	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)
治疗前	原研药组 (n=40)	1.60±0.23	835.4 (795.8~875.5)	2.51 (2.41~2.60)	2.27 (2.16~2.32)
	仿制药组 (n=40)	1.62±0.24	817.9 (786.4~856.3)	2.47 (2.40~2.54)	2.25 (2.16~2.30)
	t/z	-0.318	-1.121	-0.887	-0.279
	P	0.751	0.262	0.375	0.780
治疗后	原研药组 (n=40)	0.88±0.14*	496.0 (455.1~552.3) *	1.91 (1.87~1.96) *	1.93 (1.87~2.04) *
	仿制药组 (n=40)	0.93±0.15*	518.8 (479.0~564.3) *	1.94 (1.88~1.96) *	1.99 (1.90~2.07) *
	t/z	-1.805	-1.819	-1.676	-1.613
	P	0.075	0.069	0.094	0.107

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$ 。

2.5 PSM 后不良反应发生率比较 (例)

原研药组发生的不良反应 5 例, 占总人数的 12.5%,

仿制药组发生不良反应 8 例, 占总人数的 20%, 两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 5 PSM 后不良反应发生率比较 (例)

组别	胃肠道反应	电解质紊乱	心血管事件	肝功能异常	合计
原研药组 (n=40)	2	1	1	1	5 (12.5%)
仿制药组 (n=40)	3	1	2	2	8 (20%)
χ^2					0.827
P					0.363

2.6 PSM 后经济成本比较

由有效性评价结果可知, 原研药组和仿制药组在临床疗效、肾功能指标、甲状腺功能指标、不良反应均无统计学意义。因此, 本研究采用 CMA 法对两组的经济性

进行评价, 即只需比较总费用的差异。表 6 的结果表明, 两组在总费用和药品费用方面有统计学差异 ($P<0.05$), 在检验费用和其他费用方面无明显差异 ($P>0.05$)。即仿制药组的经济性优于原研药组。

表 6 PSM 后经济成本比较

组别	总费用 (元)	药品费用 (元)	检验费用 (元)	其他费用 (元)
原研药组 (n=40)	10423.20±596.05	8973.22 (8489.72~9509.40)	1006.87±106.72	437.03 (366.59~523.29)
仿制药组 (n=40)	3996.62±293.20	2584.92 (2236.69~2743.17)	1018.20±108.61	456.29 (364.29~530.42)
t/z	61.19	-7.698	-0.471	-0.808
P	<0.05	<0.05	0.639	0.419

3 讨论

仿制药是指与已上市原研药品安全、质量和疗效一致的药品。我国仿制药虽已进行生物等效性临床试验,

但受药品质量、受试人群、患者个体差异等多种因素的影响, 使得临床治疗效果不能与生物等效一致^[5]。来自中国药学会的一项调查分析指出: 社区居民对仿制药的

了解程度存在较大差异,使用感受上,68.08%的居民认为过评仿制药与原研药在“临床疗效”上存在差距^[6]。因此,通过临床研究对比,获得可靠数据,进一步评价仿制药与原研药是十分必要的。

本研究共收集94例接受盐酸西那卡塞片的SHPT患者,经PSM后,共有40对匹配成功,均完成了24周的连续治疗。一般资料分析结果显示,匹配后两组无显著性差异,消除了患者基础资料差异对后续数据统计分析带来的影响。有效性方面,原研药组和仿制药组通过改善肾功能指标和甲状旁腺指标,均表现出较好的治疗效果,使得临床有效率相当。具体表现为治疗后两组患者甲状旁腺体积、iPTH、血钙和血磷水平明显降低。该结果与国内外许多研究相一致。关于盐酸西那卡塞片原研和仿制药的对比研究,燕强勇等^[7]研究人员在2023年进行了初步探讨。其通过比较国产仿制(南京恒生)与原研(协和发酵麒麟)的西那卡塞片在健康人体的生物利用度,揭示了两种制剂在空腹和餐后给药条件下均生物等效。本研究在此基础上,从临床患者这一全新角度上,进一步探讨了两者的有效性。

安全性方面,本研究中,原研药组的不良反应发生率为12.5%,仿制药组的不良反应的发生率为20%。仿制药组的不良反应发生率虽比原研药组较高,但两组之间无显著性差异。发生例数最多的不良反应类型是胃肠道反应,其他不良反应类型发生的例数较少,这与姚融等人的研究结果相似^[8]。电解质紊乱是不良反应类型的一种,以低钙血症最为常见,药品说明书将其列为严重不良反应,因为其发生会导致QT间期延长、麻痹、肌肉痉挛、情绪低落、心律不齐、血压下降等临床症状。本研究中,两组虽各发生了一例电解质紊乱,但情况尚可,未对患者造成不良影响。

经济性方面,本研究结果表明,仿制药组的药品费用和总费用低于原研药组,具有统计学意义。一项多中心前瞻性观察研究结果显示,目前仍有许多慢性肾脏病的SHPT未得到控制,只有15%~20%的患者同时达到PTH、钙和磷的目标水平。相关研究中指出,患者依从性差,有50%至85%的血液透析患者不坚持治疗,而西那卡塞医疗费用的增加是导致治疗局限性发生的原因之一。本研究中,仿制药组能够明显降低SHPT患者的医疗费用,提高患者依从性。

本研究对西那卡塞原研药和仿制药的有效性、安全性和经济性进行了分析,统计结果具有较高可信度,但同时也存在一些局限性。主要体现在以下几点:①本研究为非随机对照研究,存在较多干扰因素,可能对研究

结果的可靠性造成影响;②本研究收集的病例数量较少,可能影响研究结果的普遍性;③本研究为单中心研究,未来将进一步开展多中心前瞻性研究。

综上所述,盐酸西那卡塞片仿制药在有效性与安全性方面与原研药无明显差异,但经济性方面具有较好优势,能够减轻医疗负担。本研究结果为西那卡塞仿制药的临床应用和集中带量采购政策的实施提供了真实世界数据的参考。

参考文献

- [1]包新翠,赵保胜,秦灵灵,等.基于PI3K/Akt/mTOR通路探讨补肾通络降浊方改善慢性肾脏病大鼠肾纤维化的作用机制[J].中国实验方剂学杂志:1-11.
- [2]余心源,邱于芳,戴志达,等.维持性血液透析患者口腔微生物群落构成分析[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2025,46:175-84.
- [3]李国劲,苏茵,吴中强,等.甲状旁腺全切除术联合前臂甲状旁腺自体移植术治疗继发性甲状旁腺功能亢进的临床效果[J].中国普通外科杂志,2025,34:937-44.
- [4]吴丹,舒英,杨波.西那卡塞联合司维拉姆治疗维持性血液透析伴发继发性甲状旁腺功能亢进症临床观察[J].中国药业,2025,34:103-6.
- [5]曾俊芬,宋金春.仿制药质量和疗效一致性评价思考[J].医药导报,2019,38(07):884-7.
- [6]闫伟,周颖玉,刘云涛,等.中国居民对仿制药的认知及其相关因素的调查和分析[J].中国医院药学杂志,2022,42:1943-7.
- [7]燕强勇,向大雄,朱荣华,等.盐酸西那卡塞片在中国健康人群的生物等效性研究[J].中国临床药理学与治疗学,2023,28:171-7.
- [8]姚融,杨晶晶,周伟.骨化三醇、帕立骨化醇分别联合西那卡塞治疗维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的效果观察[J].黑龙江医药,2025,38(05):1023-7.

作者简介:夏昌亮,本科,副主任药师。研究方向:医院药学。

通讯作者:李斌,本科,主管药师。研究方向:临床药学。

课题名称:江西省医院药学专项研究基金资助项目(编号:2024-ZXYJ14)