

TỔNG QUAN VỀ HIF - PHI TRONG ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU Ở NGƯỜI BỆNH THẬN MẠN TÍNH

Trần Tuấn Tú^{1,2,✉}, Nguyễn Quang Hào³, Hoàng Thị Hải Yến¹

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

²Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

³Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Những năm gần đây, các chất ức chế enzym hydroxyl hóa yếu tố cảm ứng thiếu oxy (HIF-PHI) đã thu hút nhiều quan tâm trong điều trị thiếu máu do bệnh thận mạn (CKD). Các thuốc này hoạt động bằng cách ổn định yếu tố cảm ứng thiếu oxy (HIF), từ đó kích thích sản xuất erythropoietin nội sinh và điều hòa chuyển hóa sắt theo cơ chế sinh lý tự nhiên hơn so với erythropoietin tái tổ hợp. Nhờ được sử dụng qua đường uống, thuốc mang lại sự thuận tiện cho người bệnh và góp phần tối ưu hóa quá trình tạo máu. Nhiều thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn đã ghi nhận hiệu quả của HIF-PHI trong việc nâng cao nồng độ hemoglobin, giảm nhu cầu sử dụng sắt tĩnh mạch và hạn chế truyền máu. Một số thuốc thuộc nhóm này đã được cấp phép sử dụng tại Nhật Bản, Trung Quốc, Mỹ và các quốc gia châu Âu. Bài tổng quan này nhằm cung cấp thông tin cập nhật về cơ chế tác dụng, hiệu quả lâm sàng và tiềm năng ứng dụng của HIF-PHI trong điều trị thiếu máu ở người bệnh CKD, qua đó mở rộng lựa chọn điều trị và nâng cao chất lượng chăm sóc người bệnh.

Từ khóa: Thuốc ức chế HIF-PHI, thiếu máu, bệnh thận mạn tính, erythropoietin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu là một biến chứng phổ biến trong bệnh thận mạn tính, thường xuất hiện với mức độ và thời điểm khác nhau giữa các cá nhân, liên quan chặt chẽ đến các kết cục lâm sàng bất lợi, bao gồm giảm chất lượng cuộc sống, tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch và tử vong.¹⁻³ Cơ chế gây thiếu máu trong bệnh thận mạn (CKD) có sự tham gia của nhiều yếu tố. Việc giảm nồng độ erythropoietin (EPO) nội sinh từ lâu đã được coi là yếu tố chủ đạo.^{2,4} Tuy nhiên, nhiều yếu tố khác cũng đã được xác định có vai trò trong sinh lý bệnh của thiếu máu ở người bệnh CKD, bao gồm: thiếu sắt tuyệt đối do mất máu hoặc hấp thu sắt kém, sử dụng sắt không hiệu quả do tăng hepcidin, tình trạng viêm hệ thống liên

quan đến CKD và các bệnh kèm theo, giảm đáp ứng của tủy xương với EPO do tình trạng tăng ure ảnh hưởng đến thời gian sống của hồng cầu, hoặc thiếu hụt vitamin B12 hay acid folic.^{2,4}

Trong nhiều thập kỷ qua, điều trị thiếu máu ở người bệnh CKD chủ yếu dựa vào việc sử dụng thuốc kích thích tạo hồng cầu tái tổ hợp (erythropoiesis stimulating agents - ESA) kết hợp với bổ sung sắt. ESA giúp cải thiện nồng độ hemoglobin, giảm nhu cầu truyền máu và cải thiện triệu chứng thiếu máu. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc điều trị bằng ESA với mục tiêu đạt hemoglobin cao có thể làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch, đột quỵ và tử vong.^{5,6} Ngoài ra, một tỷ lệ không nhỏ người bệnh có đáp ứng kém với ESA do tình trạng viêm mạn và tình trạng kháng ESA hay gặp khi sử dụng kéo dài, đòi hỏi phải sử dụng liều cao hoặc kết hợp với truyền sắt, làm tăng chi phí và nguy cơ tác dụng phụ.^{7,8}

Tác giả liên hệ: Trần Tuấn Tú

Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

Email: trantuanu@tump.edu.vn

Ngày nhận: 18/10/2025

Ngày được chấp nhận: 13/11/2025

Trong bối cảnh đó, nhóm thuốc ức chế enzym hydroxyl hóa prolyl của yếu tố cảm ứng thiếu oxy (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors - HIF-PHI) đã được ra đời như một liệu pháp đầy hứa hẹn. Các thuốc này hoạt động bằng cách ức chế enzym prolyl hydroxylase, ổn định yếu tố cảm ứng thiếu oxy (HIF) và kích hoạt con đường tín hiệu HIF, từ đó thúc đẩy sản xuất erythropoietin nội sinh tại gan và thận, đồng thời tăng hấp thu sắt, huy động sắt dự trữ và ức chế tổng hợp hepcidin.⁹⁻¹² Điều này tạo ra một cơ chế điều hòa sinh máu gần với sinh lý tự nhiên hơn so với ESA. Một ưu điểm nổi bật khác của HIF-PHI là đường dùng thuận tiện qua đường uống, không cần tiêm dưới da hay tĩnh mạch như ESA, từ đó giúp cải thiện sự tuân thủ điều trị của người bệnh và giảm tải công việc cho hệ thống y tế. Ngoài ra, việc giảm nồng độ hepcidin và tăng sử dụng sắt nội sinh còn có thể giúp hạn chế nhu cầu bổ sung sắt đường tĩnh mạch và truyền máu - những can thiệp vốn tiềm ẩn nhiều nguy cơ trong điều trị CKD.¹³

Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng quy mô lớn đã được triển khai nhằm đánh giá hiệu quả và độ an toàn của các thuốc HIF-PHI như roxadustat, daprodustat, vadadustat và molidustat ở cả người bệnh CKD chưa lọc máu và đang lọc máu chu kỳ. Kết quả từ các nghiên cứu này cho thấy HIF-PHI có hiệu quả không thua kém ESA trong việc cải thiện nồng độ hemoglobin, đồng thời thể hiện lợi ích tiềm năng về chuyển hóa sắt và tính an toàn trên tim mạch trong một số nhóm đối tượng.¹⁴⁻²² Tính đến thời điểm hiện tại, một số chế phẩm HIF-PHI đã được cấp phép sử dụng thường quy tại Nhật Bản, Trung Quốc, Mỹ và các quốc gia châu Âu, trong khi vẫn đang trong quá trình thẩm định tại một số thị trường khác.

Trước xu hướng phát triển nhanh chóng của

nhóm thuốc mới này và tiềm năng ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng, việc tổng hợp và đánh giá có hệ thống các bằng chứng hiện có là hết sức cần thiết. Vì vậy, bài tổng quan về HIF - PHI trong điều trị thiếu máu ở người bệnh thận mạn tính được thực hiện nhằm cung cấp cái nhìn toàn diện và cập nhật về cơ chế tác dụng, hiệu quả lâm sàng và tiềm năng ứng dụng của nhóm thuốc trên trong điều trị thiếu máu ở người bệnh thận mạn. Qua đó, góp phần mở rộng lựa chọn điều trị và nâng cao chất lượng chăm sóc cho nhóm người bệnh này.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

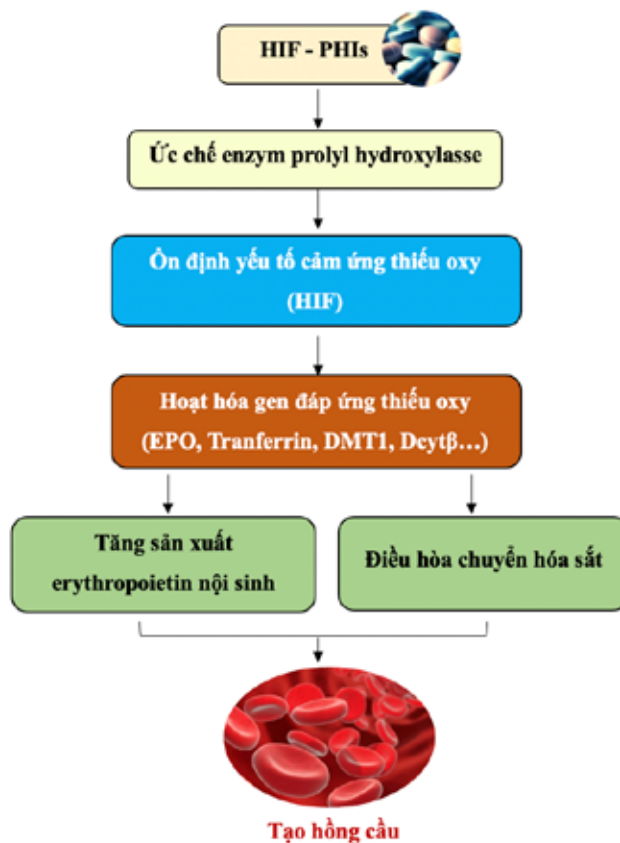
1. Cơ chế tác dụng của HIF - PHI

Con đường HIF là một cơ chế cảm nhận oxy tinh vi, cho phép cơ thể thích nghi theo nồng độ oxy bằng cách kiểm soát quá trình phiên mã của hơn 1000 gen đáp ứng thiếu oxy.⁹ HIF là một phức hợp protein gắn với DNA, gồm hai thành phần chính: tiểu đơn vị α (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α) và tiểu đơn vị β (HIF- β). Trong đó, các tiểu đơn vị α rất nhạy cảm với nồng độ oxy, nên khi cơ thể thiếu oxy chúng sẽ ổn định, di chuyển vào nhân tế bào để kích hoạt các gen liên quan đến sự thích ứng với môi trường thiếu oxy như hình thành mạch máu mới và chuyển hóa năng lượng, còn HIF- β thì luôn hiện diện trong nhân tế bào, không phụ thuộc vào oxy và tham gia thêm nhiều chức năng điều hòa gen khác.¹⁰ Đặc biệt, HIF-2 α được coi là thành phần quan trọng nhất, giữ vai trò trung tâm trong việc kích thích quá trình tạo hồng cầu.⁹

Cơ chế hoạt động của chất ức chế enzym hydroxyl hóa yếu tố cảm ứng thiếu oxy (HIF - PHI) trong điều trị thiếu máu, đặc biệt là ở bệnh thận mạn tính (CKD), tập trung vào khả năng điều chỉnh con đường truyền tín hiệu thiếu oxy.^{9,10} HIF-PHI hoạt động bằng cách ức chế hoạt tính của các enzyme prolyl hydroxylase

(PHD), vốn chịu trách nhiệm hydroxyl hóa các tiểu đơn vị alpha của yếu tố cảm ứng bởi thiếu oxy (HIF- α) trong điều kiện bình thường có oxy.^{10,11} Sự ức chế này ngăn cản quá trình thoái giáng HIF- α , cho phép HIF- α tích lũy và di chuyển vào nhân tế bào, tại đây nó liên kết với tiểu đơn vị HIF- β để tạo thành một phức hợp hoạt động có khả năng gắn vào vùng HRE trên DNA để khởi phát phiên mã các gen đáp ứng với tình trạng thiếu oxy. Kết quả là hàng loạt gen được hoạt hóa, trong đó quan trọng nhất là erythropoietin (EPO) - yếu tố then chốt

của quá trình sinh hồng cầu.^{9,12,23} Các thuốc ức chế prolyl hydroxylase cảm ứng bởi thiếu oxy (HIF-PHI) có đặc tính mô phỏng trạng thái thiếu oxy, từ đó kích thích hiệu quả quá trình sản xuất EPO nội sinh.¹¹ Bên cạnh đó, HIF-PHI tác động đáng kể đến cân bằng sắt bằng cách làm giảm nồng độ hepcidin và tăng sắt huyết thanh cũng như khả năng liên kết sắt toàn phần (TIBC).¹³ Các loại thuốc này tăng cường hấp thu sắt từ đường ruột và cải thiện nguồn cung cấp sắt từ đại thực bào lưới nội mô và tế bào gan.¹²



Hình 1. Cơ chế tác dụng của HIF-PHI

2. Các thuốc HIF - PHI chính và tính chất của chúng

Roxadustat

Roxadustat là thuốc HIF-PHI đầu tiên được phê duyệt trên toàn cầu và hiện đang có mặt tại Châu Âu, Trung Quốc và Nhật

Bản đã đánh dấu bước tiến quan trọng trong điều trị thiếu máu do bệnh thận mạn tính (CKD).²⁴ Các thử nghiệm pha III quy mô lớn, bao gồm ở người bệnh CKD chưa chạy thận và đang chạy thận nhân tạo đã chứng minh roxadustat duy trì hiệu quả nồng độ

hemoglobin tương đương hoặc vượt trội so với giả dược và ESA.^{14,15,25,26} Cơ chế tác dụng của thuốc liên quan đến việc kích thích sản xuất erythropoietin (EPO) theo mô hình gần với sinh lý, đồng thời tăng cường huy động và sử dụng sắt thông qua giảm hepcidin và giảm nhu cầu bổ sung sắt tĩnh mạch.^{25,27} Những đặc tính này giúp roxadustat trở thành lựa chọn đầy hứa hẹn trong quản lý thiếu máu ở người bệnh CKD, đặc biệt ở nhóm khó đáp ứng với điều trị bằng ESA truyền thống.

Daprodustat

Daprodustat đã được FDA Hoa Kỳ phê duyệt năm 2023 để điều trị thiếu máu ở người bệnh CKD và cho thấy hiệu quả tương đương với roxadustat trong việc duy trì nồng độ hemoglobin.^{24,28} Các thử nghiệm lâm sàng, bao gồm nghiên cứu trên người bệnh CKD mới bắt đầu chạy thận, đã chứng minh daprodustat duy trì hiệu quả kiểm soát thiếu máu với hồ sơ an toàn có thể chấp nhận được.^{16,24,28} Ngoài ra, daprodustat có đặc tính dược động học riêng biệt và cơ chế tác dụng khác với roxadustat tạo nên sự khác biệt trong ứng dụng lâm sàng.²⁹

Desidustat

Desidustat được chấp thuận tại Ấn Độ để điều trị thiếu máu liên quan đến bệnh thận mạn tính (CKD).^{17,18,30} Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy thuốc này có tác dụng bảo vệ chống lại tình trạng thiếu máu do viêm và chứng minh hiệu quả trong các trường hợp giảm đáp ứng với erythropoietin.³⁰ Thuốc đã hoàn thành các thử nghiệm giai đoạn III (DREAM-ND và DREAM-D) cho thấy hiệu quả đáng kể ở cả người bệnh CKD phụ thuộc và không phụ thuộc lọc máu.^{17,18}

Enarodustat

Enarodustat được phát triển tại Nhật Bản và đã được đánh giá trong nhiều thử nghiệm pha III trên người bệnh thiếu máu do bệnh thận mạn tính (CKD).^{19,20,31} Enarodustat đã chứng minh hiệu quả duy trì hemoglobin ổn định ở cả người bệnh CKD chạy thận và chưa chạy thận với hồ sơ an toàn chấp nhận được, đồng thời làm giảm hepcidin và cải thiện chuyển hóa sắt.^{19,31}

Vadadustat và Molidustat

Cả hai hợp chất đều đang trong giai đoạn phát triển lâm sàng tiên tiến với các đặc tính dược lý riêng biệt.³² Vadadustat đã được đánh giá trong các thử nghiệm pha III lớn cho thấy hiệu quả không kém hơn darbepoetin alfa trong việc duy trì nồng độ hemoglobin ở cả người bệnh đã chạy thận hoặc chưa chạy thận, mặc dù các phân tích an toàn về biến cố tim mạch chính ghi nhận sự khác biệt giữa các vùng và quần thể nghiên cứu cần được cân nhắc.^{21,33} Molidustat được nghiên cứu trong chuỗi thử nghiệm MIYABI tại Nhật Bản, chứng minh khả năng duy trì hemoglobin ổn định ở nhiều nhóm người bệnh, bao gồm chạy thận nhân tạo, thẩm phân phúc mạc và chưa chạy thận, song các dữ liệu về an toàn dài hạn vẫn đang tiếp tục được theo dõi.²²

Nhìn chung, các thuốc HIF-PHI như roxadustat, daprodustat và vadadustat... đã chứng minh hiệu quả ổn định trong cải thiện nồng độ hemoglobin và làm giảm nhu cầu truyền máu và sử dụng sắt ở cả ba quần thể người bệnh thận mạn: chưa lọc máu, mới bắt đầu lọc máu và đang lọc máu.^{16,19,20,28,34,35}

Bảng 1. Tóm tắt một số nghiên cứu về ứng dụng của các loại thuốc HIF - PHI ở người bệnh CKD chưa lọc máu

Tác giả, năm	Cỡ mẫu	Phương pháp	Kết quả chính
Tadao Akizawa và cộng sự (2021) ²⁰	216 người bệnh CKD thiếu máu, chưa có chỉ định lọc máu	Thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên, so sánh enarodustat uống hàng ngày với darbepoetin alfa tiêm dưới da	Enarodustat không thua kém DA về mức Hb trung bình, khoảng 90% duy trì Hb trong mục tiêu; giảm hepcidin và ferritin, tăng TIBC; an toàn tương tự darbepoetin alfa.
Dhananjai Agrawal và cộng sự (2022) ¹⁸	588 người bệnh CKD chưa lọc máu	Thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên, so sánh desidustat với darbepoetin tiêm dưới da	Desidustat không thua kém darbepoetin trong cải thiện nồng độ Hb ở người bệnh CKD chưa lọc máu. Tỷ lệ người bệnh đạt đáp ứng Hb cao hơn so với nhóm darbepoetin. Desidustat giúp giảm hepcidin và LDL-C, dung nạp tốt, hồ sơ an toàn tương đương.
Kirsten L. Johansen và cộng sự (2023) ³⁴	614 người bệnh CKD giai đoạn 3 - 5, chưa lọc máu, có thiếu máu (Hb 8,5 - 10 g/dL), TSAT $\geq$ 15 %, ferritin $\geq$ 50 ng/mL, không dùng ESA gần đây	Thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược; daprodustat so với placebo, điều chỉnh liều để đạt Hb mục tiêu 11 - 12 g/dL trong 28 tuần.	Daprodustat dẫn đến sự gia tăng đáng kể nồng độ hemoglobin và cải thiện tình trạng mệt mỏi mà không làm tăng tần suất tác dụng phụ nói chung
Xin-Ling Liang và cộng sự (2024) ³⁶	156 người bệnh CKD mạn tính chưa lọc máu (ND-CKD) có thiếu máu; không có nguyên nhân thứ phát do rượu hoặc bệnh ác tính tại 48 trung tâm ở Trung Quốc	Thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược (2:1) - bệnh nhân dùng enarodustat hoặc placebo trong 8 tuần, sau đó giai đoạn nhân mở 16 tuần (tất cả dùng enarodustat). Tiêu chí chính: thay đổi trung bình Hb từ cơ bản đến tuần 7 - 9. Tiêu chí phụ: đạt Hb $\geq$ 100 g/L, các chỉ số chuyển hóa sắt, nồng độ hepcidin, nhu cầu sắt bổ sung.	Enarodustat làm tăng Hb có ý nghĩa so với giả dược, cải thiện các thông số khác liên quan đến sắt và giảm nhu cầu bổ sung sắt với độ an toàn có thể kiểm soát được.

Bảng 2. Tóm tắt một số nghiên cứu về ứng dụng của các loại thuốc HIF - PHI ở người bệnh bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ

Tác giả, năm	Cỡ mẫu	Phương pháp	Kết quả chính
Tadao Akizawa và cộng sự (2021) ¹⁹	173 người bệnh CKD máu chu kỳ lọc	Thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên, so sánh enarodustat uống hằng ngày với darbepoetin alfa tiêm tĩnh mạch	Enarodustat làm thay đổi Hb trung bình không kém darbepoetin alfa; cải thiện chuyển hóa sắt (tăng sắt, tăng TIBC, giảm hepcidin); an toàn chấp nhận được.
Chaim Charytan và cộng sự (2021) ²⁵	741 người bệnh CKD giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ	Thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên, so sánh Roxadustat với darbepoetin alfa	Roxadustat không thua kém darbepoetin alfa trong duy trì Hb; hồ sơ an toàn tương tự, ngoại trừ khác biệt nhỏ về tăng huyết áp và biến cố tim mạch.
Ajay K. Singh và cộng sự (2022) ²⁸	312 người bệnh thiếu máu do bệnh thận mạn vừa mới bắt đầu chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc	Thử nghiệm pha III, đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở, so sánh daprodustat với darbepoetin alfa	Daprodustat không kém hơn darbepoetin alfa trong duy trì Hb và an toàn tim mạch.
Sishir Gang và cộng sự (2022) ¹⁷	392 người bệnh CKD có thiếu máu và cần lọc máu.	Thử nghiệm pha III, đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở, đối chứng desidustat với darbepoetin alfa ở người bệnh CKD chạy thận	Desidustat không kém hơn darbepoetin alfa trong thay đổi Hb. Hồ sơ an toàn tương tự darbepoetin alfa, không ghi nhận nguy cơ mới.
Hakan R. Toka và cộng sự (2024) ³⁵	456 người lớn mắc CKD giai đoạn cuối, phụ thuộc lọc máu nhân tạo, đang điều trị thiếu máu bằng ESA kéo dài (MPG -EPO)	Thử nghiệm lâm sàng pha 3b, đa trung tâm, nhãn mở, ngẫu nhiên, không kém hơn; so sánh Vadadustat 600mg hoặc 900mg uống 3 lần/tuần với MPG -EPO tiêm trong 52 tuần	Vadadustat dùng ba lần mỗi tuần không kém hơn MPG - EPO về hiệu quả duy trì nồng độ hemoglobin, không có khác biệt đáng kể về tác dụng bất lợi giữa các nhóm điều trị

3. So sánh giữa HIF-PHI và ESA

Các nghiên cứu hiện nay cho thấy cả ESA và HIF-PHI đều có hiệu quả trong điều trị thiếu máu ở người lớn mắc bệnh thận mạn. ESA

hoạt động bằng cách cung cấp erythropoietin ngoại sinh, hiệu quả trong cải thiện nồng độ hemoglobin ở cả người lớn và trẻ em. Tuy

nhiên, hạn chế của ESA bao gồm yêu cầu đường tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da, tăng nguy cơ tăng huyết áp, biến cố tim mạch nặng khi mục tiêu hemoglobin cao và nhu cầu bổ sung sắt đáng kể.^{5,6} Các nghiên cứu đã ghi nhận việc sử dụng erythropoietin (EPO) liều cao (10.000 IU/tuần) có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp, huyết khối mạch máu, đột quỵ và tử vong tim mạch, đặc biệt khi mục tiêu hemoglobin vượt quá 130 g/L.⁶ Bên cạnh đó, việc sử dụng sắt đường tĩnh mạch liều cao có thể gây quá tải sắt, tăng nguy cơ dị ứng, nhiễm khuẩn, rối loạn khoáng hóa xương, hạ phosphate cấp với một số dạng như ferric carboxymaltose.³⁷⁻³⁹ Ngược lại, HIF-PHI là nhóm thuốc uống mới, kích thích sản xuất erythropoietin nội sinh tại thận và gan, đồng thời cải thiện huy động và hấp thu sắt thông qua điều hòa hepcidin. Do đó, lợi thế nổi bật của HIF-PHI là dạng dùng đường uống và giảm nhu cầu bổ sung sắt. Các thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy HIF-PHI không kém ESA

trong kiểm soát thiếu máu ở bệnh nhân CKD, kể cả ở người bệnh CKD điều trị bảo tồn hay điều trị thay thế thận. Trong khi ESA đã được chứng minh tính hiệu quả ở cả người bệnh nhi thì HIF-PHI đến nay vẫn chưa có dữ liệu nghiên cứu ở trẻ em. Phân tích gộp từ các thử nghiệm cho thấy HIF-PHI không kém ESA về các biến cố tim mạch nặng (MACE) và nhiều kết cục lâm sàng quan trọng khác. Tuy nhiên, một số bằng chứng riêng lẻ lại cho thấy một vài loại HIF-PHI có thể làm gia tăng nguy cơ MACE và các biến cố mạch máu so với ESA, đặc biệt ở người bệnh CKD chưa lọc máu.^{33,40} Hơn nữa, hiện chưa có nhiều nghiên cứu dài hạn đủ mạnh để xác định đầy đủ lợi ích và nguy cơ của nhóm thuốc này, trong khi ESA đã được sử dụng hàng chục năm với hồ sơ hiệu quả và an toàn khá rõ ràng. Khả năng HIF-PHI mang lại ưu thế vượt trội so với ESA trong những tình huống đặc thù như kháng ESA hoặc làm giảm nhu cầu bổ sung sắt.

Bảng 3. So sánh giữa HIF - PHI và ESA

Tiêu chí	ESA	HIF - PHI
Cơ chế tác dụng	Cung cấp erythropoietin ngoại sinh, kích thích tủy xương sản xuất hồng cầu	Ức chế enzyme prolyl hydroxylase, ổn định HIF làm tăng sản xuất erythropoietin nội sinh tại thận và gan, điều hòa gen liên quan đến chuyển hóa sắt và hấp thu sắt
Đường dùng	Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da	Uống
Hiệu quả điều trị thiếu máu	Hiệu quả rõ rệt trong cải thiện Hb người bệnh CKD	Không kém ESA trong cải thiện Hb ở bệnh nhân CKD, kể cả nhóm điều trị bảo tồn và lọc máu
Tác động lên chuyển hóa sắt	Không cải thiện hấp thu sắt, cần bổ sung sắt thường xuyên	Cải thiện huy động và hấp thu sắt thông qua điều hòa hepcidin, giảm nhu cầu bổ sung sắt
Dữ liệu an toàn	Có hồ sơ an toàn và hiệu quả rõ ràng sau hàng chục năm sử dụng Đã có dữ liệu nghiên cứu ở cả người lớn và trẻ em.	Thiếu các nghiên cứu dài hạn đủ mạnh, cần thêm dữ liệu để xác định lợi ích và nguy cơ Mới có dữ liệu trên người lớn, chưa có dữ liệu ở trẻ em

4. Hồ sơ an toàn trong CKD

Các nghiên cứu lâm sàng ngắn hạn và trung hạn cho thấy các HIF-PHI như roxadustat, daprodustat, vadadustat có hiệu quả nâng hemoglobin tương đương với ESA hoặc giả dược, đồng thời duy trì hồ sơ an toàn chấp nhận được ở cả nhóm người bệnh thận mạn đã chạy thận nhân tạo, vừa mới chạy thận và chưa chạy thận.^{14,17,19,28} Các tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm rối loạn tiêu hóa, tăng huyết áp nhẹ, biến chứng tại đường vào mạch máu, tăng kali máu và nhức đầu, phần lớn ở mức độ nhẹ đến trung bình và có thể kiểm soát được, không làm tăng nguy cơ mắc các biến cố tim mạch bất lợi lớn (MACE), ung thư, biến cố huyết khối hoặc tử vong so với ESA hoặc giả dược.^{13,41-43} Ngoài ra, do HIF tác động lên nhiều gen đáp ứng thiếu oxy, còn có lo ngại tiềm ẩn về nguy cơ biến chứng tim mạch và nguy cơ ung thư trong quá trình điều trị lâu dài, song các bằng chứng trên người hiện vẫn còn hạn chế.^{33,44}

Năm 2009, Ủy ban chuyên môn về thực hành thận lâm sàng (European Renal Best Practice - ERBP) thuộc Hiệp hội Thận châu Âu (ERA) đã ban hành tài liệu hướng dẫn và tuyên bố quan điểm nhằm đưa ra các gợi ý lâm sàng về vai trò của HIF-PHI trong điều trị thiếu máu ở người bệnh CKD.⁴⁵ Theo đó, HIF-PHI có thể được cân nhắc sử dụng đặc biệt ở những người bệnh chưa chạy thận, ưu tiên đường uống, gặp khó khăn hoặc không dung nạp với việc tiêm ESA hoặc trong các tình huống cần giảm nhu cầu sử dụng sắt tĩnh mạch. ERBP đồng thời nhấn mạnh việc cần thận trọng đánh giá nguy cơ tim mạch và ác tính, cũng như yêu cầu có sự theo dõi an toàn lâu dài khi sử dụng nhóm thuốc này.

Tương tự, bản cập nhật năm 2024 của Hiệp hội Thận học Vương quốc Anh (UK Kidney Association - UKKA) cũng đã công nhận HIF-

PHI là một lựa chọn điều trị bổ sung trong thiếu máu ở người bệnh CKD.⁴⁶ Các khuyến cáo của UKKA tập trung vào việc lựa chọn người bệnh phù hợp, theo dõi điều trị và đánh giá nguy cơ, qua đó hỗ trợ việc tích hợp HIF-PHI vào chiến lược quản lý thiếu máu một cách cá thể hóa trong thực hành lâm sàng.

KDIGO trong dự thảo hướng dẫn năm 2025 cũng đã đề cập đến HIF-PHI, tuy nhiên nhấn mạnh rằng ESA vẫn là liệu pháp hàng đầu trong điều trị thiếu máu do CKD do dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn lâu dài của HIF-PHI còn hạn chế.⁴⁷ KDIGO khuyến nghị việc lựa chọn ESA hay HIF-PHI cần được cá thể hóa, dựa trên thảo luận giữa thầy thuốc và người bệnh, cân nhắc lợi ích và nguy cơ của từng phương pháp, bao gồm cả biến cố tim mạch, nguy cơ ác tính và nhu cầu truyền máu.

Nhìn chung, hồ sơ an toàn của HIF-PHI trong ngắn hạn là khả quan, nhưng dữ liệu dài hạn vẫn chưa đủ mạnh, do đó cần thêm các nghiên cứu tiếp theo để bổ sung cho những nguy cơ mà thuốc mang lại cho người sử dụng kéo dài.

5. Điểm chung và khác biệt giữa các thuốc HIF-PHI

Mặc dù, tất cả các HIF-PHI đều chứng minh hiệu quả cải thiện Hb tương đương ESA, và cải thiện chuyển hóa sắt nhưng vẫn có một số khác biệt giữa các thuốc trong nhóm này. Daprodustat hiện đang có ưu thế nổi bật với dữ liệu an toàn tim mạch và hiệu quả ổn định, được chấp thuận rộng rãi ở nhiều quốc gia.¹⁶ Roxadustat là thuốc tiên phong với nhiều bằng chứng, cho thấy hiệu quả vượt trội trong cải thiện hemoglobin trong các loại thuốc HIF - PHI song còn gây tranh cãi về tín hiệu an toàn, đặc biệt là nguy cơ tim mạch.⁴⁸ Roxadustat và enarodustat có hiệu quả vượt trội trong việc giảm hepcidin so với các HIF - PHI khác.⁴⁸ Vadadustat lại làm dấy lên lo ngại về tăng nguy

cơ biến cố ở người bệnh CKD chưa lọc máu.⁴⁹ Enarodustat và molidustat chủ yếu được sử dụng tại Nhật Bản với dữ liệu khu vực, ít được áp dụng quốc tế.^{50,51}

6. Tình hình cấp phép và triển khai các thuốc nhóm HIF-PHI trên thế giới

Các thuốc HIF-PHI đã được nghiên cứu và phát triển trong hơn thập kỷ qua, mở ra hướng điều trị mới cho tình trạng thiếu máu ở người bệnh thận mạn. Đến nay, một số sản phẩm đại diện của nhóm này đã được phê duyệt lưu hành tại nhiều quốc gia và khu vực, bao gồm châu Á, châu Âu và Bắc Mỹ.

Roxadustat (Evrenzo, Astellas/FibroGen/AstraZeneca) là thuốc đầu tiên trong nhóm được cấp phép, ban đầu tại Trung Quốc năm 2018 cho người bệnh thận mạn chưa lọc máu, sau đó mở rộng chỉ định cho cả người bệnh đang lọc máu. Thuốc tiếp tục được phê duyệt tại Nhật Bản năm 2019 và được Cơ quan Dược phẩm châu Âu (EMA) cấp phép lưu hành toàn Liên minh châu Âu vào tháng 8/2021.⁵² Roxadustat cũng đã được chấp thuận sử dụng tại Hàn Quốc, Chile và nhiều nước khu vực châu Á - Mỹ Latin.

Daprodustat (Jesduvrog, GlaxoSmithKline) được chấp thuận tại Nhật Bản năm 2020, và Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt vào tháng 2/2023 cho chỉ định điều trị thiếu máu do bệnh thận mạn ở người bệnh đang chạy thận nhân tạo mạn tính.⁵³ Hiện hồ sơ mở rộng chỉ định cho người bệnh chưa lọc máu đang được EMA xem xét.

Vadadustat (Vafseo, Akebia Therapeutics/Otsuka) được phê duyệt tại Nhật Bản từ năm 2020 và gần đây được FDA Hoa Kỳ phê duyệt vào tháng 3/2024 cho người bệnh thận mạn đang chạy thận, dựa trên dữ liệu từ chương trình thử nghiệm pha 3 INNO2VATE.⁵⁴ Thuốc hiện đang được tiếp tục đánh giá về hiệu quả và an toàn ở quần thể chưa lọc máu.

Enarodustat (JTZ-951, Japan Tobacco Inc.) được Cơ quan Dược phẩm và Thiết bị Y tế Nhật Bản (PMDA) phê duyệt năm 2020, là một trong những thuốc HIF-PHI đường uống được thương mại hóa sớm nhất tại Nhật Bản.⁵⁵ Desidustat (ZyduS Lifesciences, Ấn Độ) đã được cấp phép lưu hành tại Ấn Độ năm 2022 và đang được mở rộng nghiên cứu cho điều trị thiếu máu trong thalassemia.⁵⁶ Ngoài ra, Molidustat (Bayer) đang được phát triển tại Nhật Bản, đã hoàn thành các thử nghiệm lâm sàng pha III (chương trình MIYABI) trên bệnh nhân thiếu máu do bệnh thận mạn, nhưng chưa được phê duyệt lưu hành rộng rãi tại châu Âu hoặc Bắc Mỹ.⁵⁷

Nhìn chung, đến năm 2025, các thuốc nhóm HIF-PHI đã được phê duyệt tại nhiều quốc gia, trong đó Nhật Bản, Trung Quốc và Liên minh châu Âu là những thị trường tiên phong, còn Hoa Kỳ mới chỉ phê duyệt daprodustat và vadadustat cho người bệnh CKD đang lọc máu.

7. Tiềm năng và hạn chế

Tiềm năng:

Các thuốc HIF-PHI đang được xem là một lựa chọn mới tiềm năng trong điều trị thiếu máu ở bệnh thận mạn. Ưu điểm dễ thấy nhất của nhóm thuốc này là dạng bào chế đường uống, giúp tăng tính thuận tiện và khả năng tuân thủ so với các thuốc kích thích tạo hồng cầu (ESA) dạng tiêm truyền thống. Ngoài ra, các thuốc HIF - PHI còn cải thiện chuyển hóa sắt dẫn đến giảm nhu cầu sắt tiêm tĩnh mạch.

Tại Việt Nam, hiện chưa có số liệu thống kê toàn diện về tình trạng kháng hoặc kém đáp ứng với ESA, tuy nhiên một số nghiên cứu lâm sàng trong nước ghi nhận đây là vấn đề phổ biến ở người bệnh thận mạn, đặc biệt trong nhóm đang lọc máu chu kỳ.^{58,59} Một tỷ lệ đáng kể người bệnh dù được sử dụng ESA thường xuyên vẫn không đạt được mục tiêu hemoglobin, chủ yếu do ảnh hưởng của viêm mạn tính, rối

loạn chuyển hoá sắt, suy dinh dưỡng và tăng phospho máu.⁵⁸ Thực trạng này cho thấy nhu cầu cần có các liệu pháp mới giúp cải thiện đáp ứng tạo hồng cầu. Trong đó, nhóm thuốc HIF-PHI nổi bật với cơ chế kích thích sản xuất EPO nội sinh và tối ưu hóa chuyển hoá sắt, được xem là hướng đi tiềm năng nhằm khắc phục hạn chế của ESA và nâng cao hiệu quả điều trị thiếu máu ở người bệnh CKD tại Việt Nam.

Hạn chế

Mặc dù có nhiều hứa hẹn, một số vấn đề vẫn chưa được làm rõ. Điểm đáng lưu ý là dữ liệu dài hạn về an toàn tim mạch còn hạn chế.⁴⁴ Roxadustat liên quan đến nguy cơ huyết khối và tăng huyết áp cao hơn ESA.⁴⁸ Một số thử nghiệm đa trung tâm đã ghi nhận sự khác biệt về nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng (MACE) giữa các khu vực địa lý.³³ Bên cạnh đó, do HIF liên quan đến quá trình tăng sinh tế bào và hình thành mạch máu, các lo ngại về khả năng thúc đẩy ung thư hoặc bệnh mạch máu cần được theo dõi cẩn trọng.²¹ Một khía cạnh khác mang tính thực tiễn là giá thành thuốc và khả năng tiếp cận. Trong khi một số quốc gia đã phê duyệt và đưa HIF-PHI vào sử dụng lâm sàng, thì tại nhiều hệ thống y tế khác, chi phí điều trị cao và sự thiếu đồng bộ trong cơ chế chi trả bảo hiểm vẫn là rào cản lớn, hạn chế việc ứng dụng rộng rãi nhóm thuốc này.

III. KẾT LUẬN

HIF-PHI đại diện cho một hướng đi mới trong điều trị thiếu máu ở người bệnh CKD, khai thác cơ chế sinh lý của cơ thể thay vì chỉ bổ sung erythropoietin ngoại sinh. Vì vậy, nhóm sản phẩm HIF-PHI có thể bổ khuyết vào một số nhu cầu chưa được giải quyết, là những người không đáp ứng hoặc kháng EPO hoặc không cân bằng được giữa nguy cơ và lợi ích khi phải dùng EPO liều cao bằng đường tiêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3(1): 81-82. doi:10.1038/kisup.2012.38.
2. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(4): 279-335. doi:10.1038/kisup.2012.37.
3. Dasgupta I, Bagnis CI, Floris M, et al. Anaemia and quality of life in chronic kidney disease: a consensus document from the European Anaemia of CKD Alliance. *Clin Kidney J.* 2024; 17(8): sfae205. doi:10.1093/cjk/sfae205.
4. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8:642296. doi:10.3389/fmed.2021.642296.
5. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010; 153(1): 23-33. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252.
6. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61(1): 44-56. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.014.
7. Ogawa T, Nitta K. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol.* 2015; 185: 76-86. doi:10.1159/000380972.
8. Atzinger C, Arens HJ, Neri L, et al. Hyporesponsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Dialysis-Dependent Patients with Anaemia of Chronic Kidney

Disease: A Retrospective Observational Study. *Adv Ther.* 2025; 42(1): 471-489. doi:10.1007/s12325-024-03015-4.

9. Semenza GL. The Genomics and Genetics of Oxygen Homeostasis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020; 21: 183-204. doi:10.1146/annurev-genom-111119-073356.

10. Del Vecchio L, Locatelli F. Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018; 27(7): 613-621. doi:10.1080/13543784.2018.1493455.

11. Haase VH. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2021; 11(1): 8-25. doi:10.1016/j.kisu.2020.12.002.

12. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Iron Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(3): 3037. doi:10.3390/ijms24033037.

13. Minutolo R, Liberti ME, Simeon V, et al. Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Clin Kidney J.* 2023; 17(1): sfad143. doi:10.1093/ckj/sfad143.

14. Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T, Yamaguchi Y, Reusch M. Phase 3 Study of Roxadustat to Treat Anemia in Non-Dialysis-Dependant CKD. *Kidney Int Rep.* 2021; 6(7): 1810-1828. doi:10.1016/j.ekir.2021.04.003.

15. Shutov E, Sułowicz W, Esposito C, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(9): 1629-1639. doi:10.1093/ndt/gfab057.

16. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2021; 385(25): 2313-2324. doi:10.1056/NEJMoa2113380.

17. Gang S, Khetan P, Varade D, et al. Desidustat in Anemia due to Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Phase 3 Study (DREAM-D). *Am J Nephrol.* 2022; 53(5): 343-351. doi:10.1159/000523949.

18. Agrawal D, Varade D, Shah H, et al. Desidustat in Anemia due to Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Phase 3 Study (DREAM-ND). *Am J Nephrol.* 2022; 53(5): 352-360. doi:10.1159/000523961.

19. 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. *Kidney Dis (Basel).* 2021; 7(6): 494-502. doi:10.1159/000517053.

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. *Kidney Int Rep.* 2021; 6(7): 1840-1849. doi:10.1016/j.ekir.2021.04.037.

21. Eckardt KU, Agarwal R, Farag YM, et al. Global Phase 3 programme of vadadustat for treatment of anaemia of chronic kidney disease: rationale, study design and baseline characteristics of dialysis-dependent patients in the INNO2VATE trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(11): 2039-2048. doi:10.1093/ndt/gfaa204.

22. Akizawa T, Yamada T, Nobori K, et al. Molidustat for Japanese Patients With Renal Anemia Receiving Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2021; 6(10): 2604-2616. doi:10.1016/j.ekir.2021.07.015.

23. Stoumpos S, Crowe K, Sarafidis P, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors for anaemia in chronic kidney disease: a clinical practice document by the European Renal Best Practice board of the European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant*. 2024; 39(10): 1710-1730. doi:10.1093/ndt/gfae075.
24. Macdougall IC. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase enzyme inhibitors: ready for primetime?. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022; 31(5): 399-405. doi:10.1097/MNH.0000000000000813.
25. Charytan C, Manllo-Karim R, Martin ER, et al. A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. *Kidney Int Rep*. 2021; 6(7): 1829-1839. Published 2021 Apr 17. doi:10.1016/j.ekir.2021.04.007.
26. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med*. 2019; 381(11): 1001-1010. doi:10.1056/NEJMoa1813599.
27. Pergola PE, Charytan C, Little DJ, et al. Changes in Iron Availability with Roxadustat in Nondialysis- and Dialysis-Dependent Patients with Anemia of CKD. *Kidney360*. 2022; 3(9): 1511-1528. doi:10.34067/KID.0001442022.
28. Singh AK, Cizman B, Carroll K, et al. Efficacy and Safety of Daprodustat for Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Incident Dialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022; 182(6): 592-602. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0605.
29. Baker DE. Daprodustat. *Hosp Pharm*. 2023; 58(6): 530-543. doi:10.1177/00185787231172382.
30. Joharapurkar A, Pandya V, Patel H, Jain M, Desai R. Desidustat: a novel PHD inhibitor for the treatment of CKD-induced anemia. *Front Nephrol*. 2024; 4: 1459425. doi:10.3389/fneph.2024.1459425.
31. 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. *Ther Apher Dial*. 2022; 26(2): 345-356. doi:10.1111/1744-9987.13724.
32. Jain S, Patil R, Sharma S. Bioanalysis, Analysis, Chemistry, and Pharmacological Aspects of Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2025; 25(12): 1451-1466. doi:10.2174/0115680266324419241227102847.
33. Winkelmayer WC, Arnold S, Burke SK, et al. Safety Endpoints With Vadadustat Versus Darbepoetin Alfa in Patients With Non-Dialysis-Dependent CKD: A Post Hoc Regional Analysis of the PRO2TECT Randomized Clinical Trial of ESA-Naïve Patients. *Kidney Med*. 2023; 5(7): 100666. doi:10.1016/j.xkme.2023.100666.
34. Johansen KL, Cobitz AR, Singh AK, et al. The ASCEND-NHQ randomized trial found positive effects of daprodustat on hemoglobin and quality of life in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2023; 103(6): 1180-1192. doi:10.1016/j.kint.2023.02.019.
35. Toka HR, Bernardo M, Burke SK, et al. Vadadustat Three Times Weekly in Patients With Anemia Due to Dialysis-Dependent CKD. *Am J Kidney Dis*. 2025; 85(4): 454-464.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2024.09.006.
36. Liang XL, Huang RW, Xie JT, et al. Enarodustat for the Treatment of Anemia in Chinese Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Phase 3 Trial. *Kidney Dis (Basel)*. 2024; 11(1): 49-62. Published 2024 Dec 20. doi:10.1159/000543193.
37. Arastu AH, Elstrott BK, Martens KL, et al.

al. Analysis of Adverse Events and Intravenous Iron Infusion Formulations in Adults With and Without Prior Infusion Reactions. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(3): e224488. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.4488.

38. Shah AA, Donovan K, Seeley C, et al. Risk of Infection Associated With Administration of Intravenous Iron: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(11): e2133935. Published 2021 Nov 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.33935.

39. Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020; 323(5): 432-443. doi:10.1001/jama.2019.22450.

40. Roger SD, Coyne DW. HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitors: Confirmed Efficacy with Uncertain Safety. *Am J Nephrol*. 2021; 52(10-11): 894-898. doi:10.1159/000518073.

41. Chen D, Niu Y, Liu F, et al. Safety of HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia in dialysis patients: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023; 14:1163908. doi:10.3389/fphar.2023.1163908.

42. Ren S, Yao X, Li Y, Zhang Y, Tong C, Feng Y. Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor treatment for anemia in chronic kidney disease: an umbrella review of meta-analyses. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1296702. doi:10.3389/fphar.2023.1296702.

43. Mohamed MMG, Oyenuga M, Shaikh S, Oyenuga A, Kheiri B, Nwankwo C. Hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in anemic patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Urol Nephrol*. 2023; 55(1): 167-171. doi:10.1007/s11255-022-03300-7.

44. Sonia SN, George S, Shahi SR, et al. An Overview of Safety and Efficacy Between Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl-Hydroxylase Inhibitors and Erythropoietin-Stimulating Agents in Treating Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Cureus*. 2023; 15(7): e42045. doi:10.7759/cureus.42045.

45. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(2): 348-354. doi:10.1093/ndt/gfn653.

46. Bhandari S, Spencer S, Oliveira B, et al. Clinical Practice Guideline: Anaemia of Chronic Kidney Disease. *UK Kidney Association*. 2024: 75-93.

47. KDIGO. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD): Public Review Draft. *KDIGO*. 2024: 54-58.

48. Chen J, Shou X, Xu Y, et al. A network meta-analysis of the efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in dialysis chronic kidney disease. *Aging (Albany NY)*. 2023; 15(6): 2237-2274. doi:10.18632/aging.204611.

49. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al. Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *N Engl J Med*. 2021; 384(17): 1589-1600. doi:10.1056/NEJMoa2035938.

50. Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, et al. Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15(8): 1155-1165. doi:10.2215/CJN.16011219.

51. Fujikawa R, Nagao Y, Fujioka M,

Akizawa T. Treatment of anemia associated with chronic kidney disease with the HIF prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat: A review of the evidence. *Ther Apher Dial.* 2022; 26(4): 679-693. doi:10.1111/1744-9987.13820.

52. European Medicines Agency (EMA). Evrenzo: Roxadustat - EPAR Summary for the Public. EMA website. Published August 18, 2021. Accessed November 10, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrenzo>.

53. GlaxoSmithKline (GSK). Jesduvroq (daprodustat) approved by the US FDA for anemia of chronic kidney disease in adults on dialysis. GSK US Newsroom. Published February 1, 2023. Accessed November 10, 2025. <https://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/jesduvroq-daprodustat-approved-by-us-fda-for-anemia-of-chronic-kidney-disease-in-adults-on-dialysis/>.

54. Akebia Therapeutics. Akebia receives FDA approval for Vafseo (vadadustat) tablets for dialysis-dependent CKD anemia. Akebia News Release. Published March 27, 2024. Accessed November 10, 2025. <https://ir.akebia.com/news-releases/news-release-details/akebia-receives-fda-approval-vafseor-vadadustat-tablets>.

55. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Enarodustat (JTZ-951) approved in Japan for treatment of anemia associated with chronic kidney disease. New Drug Approvals website. Published September 25, 2020. <https://newdrugapprovals.org/2020/10/07/enarodustat/>.

56. Dhillon S. Desidustat: First Approval. *Drugs.* 2022; 82(11): 1207-1212. doi:10.1007/s40265-022-01744-w.

57. Yamamoto H, Nobori K, Matsuda Y, Hayashi Y, Hayasaki T, Akizawa T. Efficacy and Safety of Molidustat for Anemia in ESA-Naive Nondialysis Patients: A Randomized, Phase 3 Trial. *Am J Nephrol.* 2021; 52(10-11): 871-883. doi:10.1159/000518071.

58. Tấn Thông H, Thanh Hiệp N, Quỳnh Trúc N. Tỷ lệ thiếu máu trên bệnh nhân bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ có điều trị erythropoietin và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện nhân dân Gia Định, năm 2022. *VMJ.* 2022; 514(1). doi:10.51298/vmj.v514i1.2536.

59. Nguyễn TTB, Nguyễn NK, Nguyễn NH. Khảo sát tình hình sử dụng thuốc điều trị thiếu máu trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ tại bệnh viện đa khoa Long An. *VMJ.* 2023; 528(1). doi:10.51298/vmj.v528i1.6024.

Summary

OVERVIEW OF HIF-PHI IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

In recent years, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs) have attracted considerable attention in the management of anemia associated with chronic kidney disease (CKD). These agents act by stabilizing hypoxia-inducible factors (HIFs), thereby stimulating endogenous erythropoietin production and regulating iron metabolism through a more physiological pathway compared with recombinant erythropoietin therapy. Administered orally, HIF-PHIs offer greater convenience for patients and contribute to optimizing erythropoiesis. Several large-scale clinical trials have demonstrated that HIF-PHIs effectively increase hemoglobin levels, reduce the need for intravenous iron supplementation and decrease blood transfusion requirements. Some agents in this class have already been approved for clinical use in Japan, China, United States and several European countries. This review aims to provide updated insights into the mechanisms of action, clinical efficacy and therapeutic potential of HIF-PHIs in the treatment of anemia in patients with CKD, thereby contributing to the expansion of therapeutic options and improvement of patient care quality.

Keywords: HIF-prolyl hydroxylase inhibitor, anemia, chronic kidney disease, erythropoietin.