

# 伊布替尼相关性心房颤动研究进展

王京京 詹成创 苏梦琦 薛红杰

**【摘要】** 心房颤动(房颤)需要严格的抗栓治疗,由于血液指标受累,血液系统肿瘤患者房颤的抗栓治疗策略更需要合理规范。伊布替尼是新一代抗肿瘤靶向药物,研究表明其能导致伊布替尼相关性房颤(IRAF)的发生,明确 IRAF 的发生机制有助于 IRAF 的预防和规范化治疗。该文介绍 IRAF 的发生机制及防治策略进展。

**【关键词】** 伊布替尼;心房颤动;靶向药物;不良反应

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.02.008

随着化疗方案的普及,化疗相关心血管并发症已成为肿瘤患者非肿瘤相关死亡的重要原因。新型化疗药物可以减少化疗所致心脏损伤,但大量证据表明,新型化疗药物同样可引起严重的心血管并发症。伊布替尼(ibrutinib)是一个新型靶向药物,研究显示伊布替尼的使用与患者新发心房颤动(房颤)明显相关,明确其具体机制有助于制定合理的防治措施。

## 1 伊布替尼概述

伊布替尼是全球首个口服布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,能与 BTK 活性中心半胱氨酸残基不可逆共价结合,下调 B 细胞受体(BCR)信号转导,减少恶性细胞增殖并诱导细胞凋亡;同时,伊布替尼通过靶向趋化因子控制肿瘤细胞黏附和迁移,进而破坏肿瘤细胞生长的组织微环境<sup>[1]</sup>。该药目前已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤、慢性移植物抗宿主病<sup>[2-3]</sup>,有研究显示其对弥漫大 B 细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤也可能有治疗作用<sup>[4]</sup>。

长期口服伊布替尼会导致严重不良反应,影响患者的治疗依从性。伊布替尼主要导致房颤、高血压、出血、腹泻、感染、关节痛和肌痛、皮疹、乙型肝炎病毒再激活、血液学毒性、头发和指甲毒性等<sup>[5-6]</sup>,罕见的不良反应有室性速心动过速、心室颤动、心

源性猝死、左室功能障碍和心肌病等<sup>[5,7-8]</sup>。研究表明,在接受伊布替尼治疗的 CLL 患者中,41%的患者由于不耐受药物不良反应停止使用伊布替尼,在初治和复发/难治性患者中因药物不良反应而停药者分别高达 63.1%和 50.2%<sup>[9]</sup>,房颤是复发/难治性患者停用伊布替尼的主要原因<sup>[10]</sup>。

## 2 伊布替尼相关性房颤(IRAF)的发病率

在接受伊布替尼治疗的患者中,房性心律失常尤其是房颤、心房扑动的发生率明显升高。研究表明,伊布替尼是房性心律失常发生发展的独立危险因素<sup>[10]</sup>。在 RESONATE III 期试验中,IRAF 发生率为 5%,随后的一些研究表明,接受伊布替尼治疗的患者房颤发生率明显升高,从 10%到 16%不等<sup>[11]</sup>。与不接受伊布替尼的滤泡性淋巴瘤患者相比,接受伊布替尼治疗的患者发生房颤的风险增加了 3.9 倍(95% CI:2.0~7.5)<sup>[12]</sup>。一项对 1 505 例接受伊布替尼治疗患者的随机对照试验显示,伊布替尼治疗的前 6 个月,患者房颤发生率最高,为 5.3%;在随访 16.6 个月后,患者房颤发生率为 6.5%;36 个月房颤累积发病率为 13.8%<sup>[13]</sup>。一项澳大利亚的单中心试验显示,在平均随访 12 个月,IRAF 发病率为 17%,高于此前的报道<sup>[14]</sup>。另有临床试验结果表明,接受伊布替尼治疗患者的房颤 2 年累积发病率高达 38%,发生房颤的风险比一般人群和未接受伊布替尼治疗的 CLL 患者高 15 倍<sup>[15]</sup>。由于存在无症状房颤患者,IRAF 发生率可能会高于上述研究。

## 3 IRAF 的危险因素

2017 年 Brown 等<sup>[13]</sup>发现高龄、男性、心脏瓣膜

基本项目:黑龙江省教育厅资助项目(12541306)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科

通信作者:薛红杰,E-mail:xuehj@163.com

病和高血压为新发 IRAF 的独立危险因素。Gribben 等<sup>[16]</sup>发现年龄超过 65 岁或既往有房颤史是 IRAF 的独立危险因素。Mato 等<sup>[17]</sup>评估了 183 例接受伊布替尼治疗的患者,以确定治疗前变量是否可以预测房颤的发展,20 例(11.3%)患者在开始治疗后发生房颤,中位时间为 7 个月,单变量分析发现心电图左心房异常(包括 II 导联双峰 P 波、V<sub>1</sub> 导联双相 P 波、PR 间期延长)是与房颤发展相关的唯一变量(OR=9.1, 95%CI: 2.2~37.3,  $P=0.02$ ),敏感性为 79%,特异性为 71%。一项包括 43 例 CLL 患者的前瞻性研究发现,接受伊布替尼治疗前患者的基础心电图与 IRAF 无相关性,但经胸超声心动图(TTE)指标与 IRAF 显著相关,高左心房(LA)直径( $P=0.02$ )和 LA 面积( $P=0.03$ )是 IRAF 发生的预测因子<sup>[18]</sup>。另一项关于接受伊布替尼治疗患者新发房颤发生率及危险因素的回溯性研究表明,心力衰竭(RR=14.1, 95%CI: 5.3~37.2)和心电图左心房异常(RR=5.4, 95%CI: 1.9~15.4)在配对 Cox 回归中显著独立,表明结构性心脏病是 IRAF 的强危险因素<sup>[19]</sup>。Baptiste 等<sup>[15]</sup>通过多变量分析发现,左房容积指数(LAVI)≥40 mL/m<sup>2</sup> 是 IRAF 的独立预测因子。

#### 4 IRAF 的发病机制

研究表明,抑制心脏 BTK 可能导致磷酸酰肌醇 3-激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶(PI3K-Akt)途径受抑,进而激活晚期钠通道(I<sub>NaL</sub>),增加房颤易感性,导致房颤发生<sup>[14,20]</sup>。Pretorius 等<sup>[21]</sup>对接受冠状动脉旁路移植术或二尖瓣手术患者的心房标本进行研究,发现房颤患者的 PI3K-Akt 活性较窦性心律者低,推测该途径是应激条件下心脏保护的关键调节通路<sup>[22]</sup>。McMullen 等<sup>[23]</sup>研究发现人心脏组织可表达 BTK,房颤时心房组织中 BTK 的表达水平明显高于窦性心律时( $P$  均 $<0.05$ )。Shafaattalab 等<sup>[24]</sup>将人源性多能干细胞(hPSC-CM)诱导分化成心房和心室肌细胞,并验证伊布替尼对细胞电压和钙离子流动的影响,证实了伊布替尼对心房的特异性直接作用,并推测该作用可促进房颤的发生,而第二代 BTK 抑制剂对心房肌无直接作用。

Tuomi 等<sup>[25]</sup>在 IRAF 中未发现心房重构的组织学证据,推测心房重构不是伊布替尼诱导房颤的先决条件。而 Jiang 等<sup>[26]</sup>通过建立老年小鼠口服伊布替尼诱导房颤的模型,发现与对照组相比,给予伊布替尼的小鼠房颤发生率高,超声心动图示 LA

直径显著增加,有明显胶原沉积,提示心房重构参与了 IRAF 的发生发展过程。该研究还发现 IRAF 患者中钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 表达增加,其可抑制 PI3K-AKT 信号转导。PI3K-AKT 信号通路活化具有抗纤维化的作用,伊布替尼可破坏该通路的抗纤维化作用,促进心房肌的纤维化,加速房颤的发生。上述两个研究的差异可能与实验条件不同有关,Tuomi 等<sup>[25]</sup>的研究给予年轻小鼠伊布替尼 10 mg/(kg·d),持续 2 周;而 Jiang 等<sup>[26]</sup>的研究给予老年小鼠伊布替尼 25 mg/(kg·d),持续 1 个月,较高剂量及较长时间的处理促进了心房结构重构,该研究还发现,伊布替尼组心房肌细胞 Ca<sup>2+</sup> 释放增加,膜电位振幅降低且衰减时间延长,这可激活 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> 交换体,产生净内向电流,进而导致后除极,使处在舒张间期的细胞快速到达阈电位,引发心律失常,而采用 KN-93 逆转伊布替尼诱导的心房肌细胞 Ca<sup>2+</sup> 调控障碍,发现心房肌细胞 Ca<sup>2+</sup> 释放减少,膜电位振幅增加且衰减时间缩短,提示伊布替尼致心律失常机制可能与心房结构重构和 Ca<sup>2+</sup> 调控障碍有关。

#### 5 IRAF 的治疗与管理

美国癌症研究所根据不良事件的严重程度,制定了常见不良反应事件评价标准(CTCAE)。IRAF 的严重程度可参照 CTCAE 分为 5 级:1 级无症状,不需干预;2 级采取非紧急的医疗干预;3 级有症状,药物不能完全控制,需要紧急处理或需要起搏器、消融等控制;4 级危及生命,需要紧急治疗;5 级死亡。一项纳入 1 505 例接受伊布替尼治疗患者的随机对照试验结果建议,对于 1 级和 2 级 IRAF,无需终止伊布替尼治疗<sup>[13]</sup>,对于 3 级及以上的 IRAF,应停止伊布替尼治疗,选择伊布替尼替代方案,同时根据心脏病学指南管理房颤,使患者心率和节律达标<sup>[27]</sup>。当 IRAF 症状消退至 1 级或完全消失时,继续给予伊布替尼起始剂量进行治疗<sup>[13]</sup>。研究发现停用伊布替尼的患者预后较差,76% 的患者在停用伊布替尼后死亡,停药后中位生存期仅为 3 个月<sup>[28]</sup>。因此,Kapelios 等<sup>[29]</sup>建议尽可能考虑继续伊布替尼治疗。

管理房颤患者的基本原则是心率和(或)节律控制及卒中预防。对血流动力学稳定的患者,心室率控制应强于节律控制,因为复律后的窦性心律会再次受到伊布替尼的影响而导致房颤复发<sup>[22]</sup>。一旦确诊房颤,应去除或充分控制心律失常的诱因,

并给予  $\beta$  受体阻滞剂治疗<sup>[20]</sup>。目前尚无研究证实  $\beta$  受体阻滞剂与伊布替尼存在相互作用,因此  $\beta$  受体阻滞剂可作为控制 IRAF 心室率的一线药物<sup>[22]</sup>。钙通道阻滞剂(CCB)如地尔硫草和维拉帕米用于房颤伴快速心室率患者的心率控制,但伊布替尼主要通过细胞色素 P450 酶 3A4(CYP450 3A4)在肝脏中代谢,CCB 对 CYP450 3A4 有中度抑制作用,与伊布替尼联合使用时可显著增加伊布替尼血药浓度。因此,在联合使用时应将伊布替尼剂量减至 140 mg/d<sup>[30]</sup>。研究还证实,伊布替尼与地高辛存在相互作用,伊布替尼可增加地高辛的血药浓度,在应用地高辛时应使用较小剂量并与伊布替尼给药间隔 6 h,治疗期间需密切监测地高辛血药浓度<sup>[22]</sup>。心脏复律包括电复律和药物复律(如使用伊布利特、氟卡尼、普罗帕酮、维那卡兰、胺碘酮等),由于伊布替尼与抗心律失常药物之间可能存在相互作用,建议对于 IRAF 患者,首选电复律或射频消融,此外,对于血流动力学不稳定的 IRAF 患者,首选电复律<sup>[29]</sup>。

卒中是房颤的严重并发症,预防性抗凝治疗是房颤管理的基石。目前尚无对 IRAF 患者卒中预防的抗凝管理共识。对于 IRAF 患者,应注意平衡血栓形成和出血风险。研究显示,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分和 HAS-BLED 评分对 IRAF 的血栓形成风险和出血风险评估比实际风险低,但可以粗略估计潜在出血风险与抗血栓治疗的临床获益。建议如果患者出血风险高于血栓形成风险,则继续使用伊布替尼,不加抗凝治疗;如果患者出血风险低于血栓形成风险,则使用伊布替尼的替代治疗方案<sup>[29,31]</sup>。伊布替尼具有抗血小板作用,可能需改善高心血管风险患者的预后,接受伊布替尼治疗的患者甚至可能会停用抗血小板药物<sup>[20]</sup>。CLL 可通过二磷酸腺苷(ADP)途径和胶原介导的途径,导致血小板功能障碍,增加出血风险<sup>[1]</sup>。在伊布替尼 III 期临床试验中,使用伊布替尼的患者出血发生率为 44%<sup>[29]</sup>,且具有剂量依赖性<sup>[27]</sup>。Shatzel 等<sup>[32]</sup>经过 3 年随访,发现超过一半的使用伊布替尼的患者会发生出血事件,大出血发生率为 4%~8%。此外,由于 B 细胞源性恶性肿瘤患者通常年龄较大且多合并心血管系统疾病<sup>[19]</sup>,常需要抗血小板药物治疗。抗凝和抗血小板药物与出血风险增加相关,是 IRAF 治疗中需着重考虑的因素。因此,倾向建议对 IRAF 患者进行

预防性抗凝治疗时依据更严格的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分及 HAS-BLED 评分。

早期研究发现,一些同时使用伊布替尼和华法林的患者会发生严重出血事件,此后有关伊布替尼的临床研究不再纳入服用华法林的患者。由于严重出血事件的相关临床证据不足,Stephens 等<sup>[33]</sup>不建议同时使用华法林和伊布替尼。欧洲药品管理局禁止接受伊布替尼治疗的患者使用华法林<sup>[20]</sup>;但 FDA 允许伊布替尼与华法林的联用<sup>[1]</sup>,同时还允许使用其他抗凝剂,包括肝素、低分子量肝素(LMWH)和直接口服抗凝药(DOAC)<sup>[32]</sup>。使用 DOAC 应从最低剂量开始,以尽量减少出血风险,并应注意监测 DOAC 的抗凝效果<sup>[31]</sup>。达比加群是 P-糖蛋白底物,与伊布替尼存在药物相互作用,伊布替尼可导致达比加群血药浓度升高,应加以监测,伊布替尼与其他 DOAC 或 LMWH 也存在药物相互作用,应密切关注<sup>[6]</sup>。目前缺乏直接临床证据来证明哪种 DOAC 是 IRAF 的首选抗凝剂,Gribben 等<sup>[16]</sup>欧洲临床实践建议首选阿哌沙班和达比加群,且达比加群的特异性逆转剂 idarucizumab 现已广泛使用,具有明确的疗效和安全性<sup>[2]</sup>。

对于血栓/出血事件的风险管理,目前尚无指南指导 IRAF 的用药方案。Shatzel 等<sup>[32]</sup>认为,IRAF 患者如果使用双联抗血小板治疗或有明显出血史等高出血风险,应使用伊布替尼的替代药物并按照常规指南对房颤进行管理;对于使用伊布替尼且有较高的卒中风险(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分  $\geq 2$  分)的患者,建议使用 DOAC 而不使用维生素 K 拮抗剂及抗血小板药物。伊布替尼的起始剂量通常为 280 mg/d,如果不发生出血事件,则缓慢增加至标准治疗剂量。对于心源性卒中风险低的患者(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分=0 分),建议单独使用伊布替尼,不加抗凝或抗血小板药物;对于心源性卒中风险为中等(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分=1 分)的患者,建议根据患者情况进行个体化治疗,单独使用伊布替尼或伊布替尼+阿司匹林;对于发生房颤且卒中风险较高、需要接受双联抗血小板治疗的患者,由于具有高出血风险,建议停用伊布替尼,并改用替代疗法;对于需要口服阿司匹林的心血管疾病患者,如果合并房颤且卒中风险高(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分  $\geq 2$  分),建议使用伊布替尼+DOAC 治疗,停用抗血小板药物。

IRAF 的机制尚不完全清楚,对 IRAF 早期识

别和早期干预非常重要,可以避免接受伊布替尼治疗患者的病情恶化和不必要的治疗中断。对 IRAF 进行管理时,需对患者进行长期随访,系统评估治疗给患者带来的益处与风险,实行个体化治疗方案,多学科之间的协作可能会为 IRAF 的防治提供更为可靠的依据。

### 参 考 文 献

- [1] Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(7):1554-1564.
- [2] Thorp BC, Badoux X. Atrial fibrillation as a complication of ibrutinib therapy: clinical features and challenges of management[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(2):311-320.
- [3] Shaikh H, Khattab A, Faisal MS, et al. Case series of unique adverse events related to the use of ibrutinib in patients with B-cell malignancies-a single institution experience and a review of literature[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(5):1265-1270.
- [4] Levy I, Polliack A, Tadmor T. Five ibrutinib-associated side effects that all clinicians should be aware of [J]. *Acta Haematol*, 2019, 141(4):254-255.
- [5] Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 136:56-63.
- [6] Rhodes J, Mato A, Sharman JP. Monitoring and management of toxicities of novel B cell signaling agents[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(6):49.
- [7] Bernardeschi P, Pirrotta MT, Del Rosso A, et al. Sudden ventricular fibrillation and death during ibrutinib therapy-a case report[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103(4):442-443.
- [8] Gülsaran SK, Baysal M, Demirci U, et al. Late onset left ventricular dysfunction and cardiomyopathy induced with ibrutinib [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019;1078155219852146.
- [9] Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis[J]. *Haematologica*, 2018, 103(5):874-879.
- [10] Fradley MG, Gliksman M, Emole J, et al. Rates and risk of atrial arrhythmias in patients treated with ibrutinib compared with cytotoxic chemotherapy[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(4):539-544.
- [11] Rhea IB, Lyon AR, Fradley MG. Anticoagulation of cardiovascular conditions in the cancer patient: review of old and new therapies[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(5):45.
- [12] Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis[J]. *Blood*, 2016, 128(1):138-140.
- [13] Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials[J]. *Haematologica*, 2017, 102(10):1796-1805.
- [14] Ezad S, Khan AA, Cheema H, et al. Ibrutinib-related atrial fibrillation: a single center Australian experience[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2019, 15(5):e187-e190.
- [15] Baptiste F, Cautela J, Ancedy Y, et al. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib[J]. *Open heart*, 2019, 6(1):e001049.
- [16] Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice[J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(5):666-679.
- [17] Mato AR, Clasen S, Pickens P, et al. Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(1):1-2.
- [18] Reda G, Fattizzo B, Cassin R, et al. Predictors of atrial fibrillation in ibrutinib-treated CLL patients: a prospective study[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):79.
- [19] Lentz R, Feinglass J, Ma S, et al. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(6):1447-1453.
- [20] Stühlinger MC, Weltermann A, Staber P, et al. Recommendations for ibrutinib treatment in patients with atrial fibrillation and/or elevated cardiovascular risk [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2020, 132(3/4):97-109.
- [21] Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA, et al. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110alpha) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(3):998-1009.
- [22] Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation [J]. *JACC Clinl Electrophysio*, 2018, 4(12):1491-1500.
- [23] McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling [J]. *Blood*, 2014, 124(25):3829-3830.
- [24] Shafaattalab S, Lin E, Christidi E, et al. Ibrutinib displays Atrial-Specific toxicity in human stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(5):996-1006.
- [25] Tuomi JM, Xenocostas A, Jones DL. Increased susceptibility for atrial and ventricular cardiac arrhythmias in mice treated with a single high dose of ibrutinib[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(3):337-341.
- [26] Jiang L, Li L, Ruan Y, et al. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and Calcium dysregulation in the atrium[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(9):1374-1382.
- [27] Aguilar C. Ibrutinib-related bleeding: pathogenesis, clinical implications and management[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*,

2018, 29(6):481-487.

- [28] Jeyakumar D, O'Brien S. B cell receptor inhibition as a target for CLL therapy[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2016, 29(1):2-14.
- [29] Kapelios CJ, Bonou MS, Diamantopoulos P, et al. Ibrutinib-related atrial fibrillation: therapeutic challenges[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(5):1258-1260.
- [30] Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib[J]. Blood, 2018, 131(4):379-386.
- [31] Boriani G, Corradini P, Cuneo A, et al. Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial

fibrillation and bleeding[J]. Hematol Oncol, 2018, 36(4): 624-632.

- [32] Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, et al. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(5):835-847.
- [33] Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2019, 133(12):1298-1307.

(收稿:2019-09-23 修回:2020-01-07)

(本文编辑:胡晓静)

# 勤洗手 预防新冠肺炎

